

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1972 - N°

Contribution à l'étude des leucémies lymphoïdes chroniques en Algérie

Observations recueillies à la clinique hématologique d'Alger
1964 à 1971

THESE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et contenu publiquement

le

1972

par

BERKANE YACINE

né le 27 Février 1945 à Ain Beïda

MEMBRES DU JURY

- | | | |
|--|---|--|
| M. F.G. MARILL professeur
(Dermato - Syphiligraphie) | } | Président

Membres |
| M. P. COLONNA professeur
(Maladies du sang) | | |
| M. S. BENDALI Amor maître de conférences agrégé
(Chirurgie générale) | | |
| M. A. BELKHODJA maître de conférence agrégé
(Maladies du sang) | | |

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 - N°

Contribution à l'étude des leucémies lymphoïdes chroniques en Algérie

Observations recueillies à la clinique hématologique d'Alger
1964 à 1971

THESE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et contenu publiquement

le 1972

par

BERKANE YACINE

né le 27 Février 1945 à Ain Beïda

MEMBRES DU JURY

M. **F.G. MARILL** professeur
(Dermato - Syphiligraphie)

Président

M. **P. COLONNA** professeur
(Maladies du sang)

M. **S. BENDALI Amor** maître de conférences agrégé
(Chirurgie générale)

Membres

M. **A. BELKHODJA** maître de conférence agrégé
(Maladies du sang)

* Je dédie cette thèse *

A MA MERE ET A MON PERE

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde tendresse.

- A MES FRERES ET SOEURS

- A MON BEAU-FRERE

- A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de ma profonde
affection.

- A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Mr F.G. MARILL, Professeur
de Dermato-Syphiligraphie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites en acceptant de présider
le Jury de notre thèse.

La clarté et la précision de votre esprit
seront pour nous un exemple précieux.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous
nous avez toujours témoigné et nous vous
prions de croire à notre profond et très
respectueux attachement.

A NOS JUGES,

- Monsieur le Professeur COLONNA ,

Nous voulons vous assurer de notre très vive
gratitude pour la sollicitude avec laquelle
vous nous avez accueillis et dirigés pour
l'élaboration de ce travail.

Après avoir inspiré le sujet de notre thèse,
vous en avez guidé la réalisation.

Tout au long de nos stages, nous avons pu
apprécier l'ampleur de votre érudition et
l'élégance de votre verbe.

C'est avec émotion que nous vous prions de
compter sur notre entier dévouement et notre
très profonde gratitude.

- Monsieur le Professeur BELKHODJA,

Au cours de l'élaboration de ce travail, vous nous avez reçus avec une amabilité qui nous a profondément touché.

Nous sommes très heureux de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

- Monsieur le Professeur BENDALI-AMOR,

Vous avez accepté avec beaucoup de bienveillance de juger ce modeste travail.

Nous vous en remercions et nous vous prions de croire à notre vive gratitude.

- A Madame le Professeur HAMLADJI,

Qu'il nous soit permis ici de vous remercier
pour l'aide précieuse et infaillible que vous
avez apportée à l'élaboration de ce travail.

- AU PERSONNEL PARA-MEDICAL DE LA CLINIQUE HEMATOLOGIQUE
DU CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE D'ALGER.

!-----!
! S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E !
!-----!

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Ce travail a été facilité par l'utilisation de moyens mécanographiques. Nous le devons à la compréhension du Personnel du Commissariat National à l'Informatique et à l'amabilité de Mlle OMARI d'avoir pu positionner les caractéristiques de nos observations sur fiches perforées.

Nous exprimons notre gratitude particulière à Monsieur A. DUBOUZAR, du Ministère des Finances et du Plan et Monsieur DUNIS, du service mécanographique de la Sous-Direction des statistiques; c'est grâce à l'amabilité de l'un et de l'autre que nous avons pu traiter nos données sur P.V.S.

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

La leucémie lymphoïde chronique se classe à part parmi les hématosarcomes leucémiques. Affection de l'adulte, quasi exclusivement, de longue durée d'évolution, elle s'oppose par ses caractères aussi bien aux leucémies chroniques qu'aux leucémies aiguës.

Le but de ce travail est d'étudier les caractères de la maladie en Algérie. Entre 1963 et 1970, 56 malades ont été hospitalisés à la Clinique Hématologique d'Alger. Nous avons étudiés leurs dossiers du point de vue de l'étiologie générale, de la symptomatologie clinique et des caractères biologiques. Un classement homogène de ces données ayant été adapté pour l'ensemble des dossiers, elles ont été positionnées sur cartes mécanographiques et étudiées sur ordinateur IBM-360 en adaptant le programme PVS. Les constatations ainsi trouvées doivent permettre de dégager les éventuelles particularités de la maladie en Algérie.

Sans de nombreuses collaborations, ce travail n'eut pas été possible. Faute de pouvoir les citer toutes, nous tenons à exprimer ici une gratitude particulière vis à vis de Mlle F. BABA-ALI, Mr. BELKHODJA, Mr. COLONNA et Mme HAMLADJI qui ont répertorié les données utilisées et revu les prélèvements sanguins et médullaires des malades qui font l'objet de ce travail.

P R E M I E R E P A R T I E

LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

La leucémie lymphoïde chronique est une prolifération plus ou moins diffuse, plus ou moins systématisée des cellules de la lignée lymphoïde.

Irréversible, elle envahit progressivement tout l'organisme au cours d'une évolution établie sur plusieurs années et aboutit finalement à la mort.

- cliniquement elle se traduit par une intumescence des organes lymphoïdes.
- hématologiquement par un envahissement lymphocytaire du sang et des tissus.
- immunologiquement par un déficit ou plutôt des anomalies immunitaires plus ou moins nettes.

Cependant il convient d'accompagner cette définition de quelques réserves :

- toute leucémie lymphoïde chronique n'est pas adénomégalique.
- toute prolifération lymphocytaire n'est pas uniquement leucémique.
- enfin il existe des leucémies lymphoïdes chroniques sans anomalies immunitaires apparentes.

HISTORIQUE

S'il a établi en 1845 la notion de leucémie, VIRCHOW n'en distingue pas moins deux formes opposées la leucémie lymphatique (notre actuelle leucémie lymphoïde) et la leucémie liénale (notre actuelle leucémie myéloïde).

EHRILICH en 1862 en donne des bases cytologiques qui fixent la différence.

Auparavant en 1860 CONHEIM groupa sous le terme de "pseudo leucémies" des affections semblables aux précédentes mais sans état leucémique.

Dont certaines furent nettement séparées de cette affection et que d'autres furent reconnues par HIRSCHFELD (1908) comme de même nature que la leucémie lymphatique bien que sans état leucémique d'où la dénomination ou formes aleucémiques.

Tandis que la leucémie lymphatique devenait tour à tour selon les auteurs : lymphose, lymphadénose, lymphomatose ou leucose lymphoïde.

Les travaux d'EBSTEIN permirent d'individualiser les leucoses aiguës pour les séparer des précédentes qu'on qualifia alors de chroniques.

Les progrès ultérieurs furent assez minimes pendant les décades, se limitant à la description de formes cliniquement anormales ou cytologiquement subleucémiques. Cependant il est à noter l'isolement progressif d'entités nosologiquement comparables telle que les lymphosarcomes et la maladie de Waldenström, chose faite seulement au cours des 20 dernières années, sans oublier les progrès réalisés dans la connaissance des troubles humoraux et immunologiques dont certains prennent une véritable valeur pronostique.

Enfin le traitement, naguère limité à la seule radiothérapie, s'est enrichi de nouveaux cytostatiques qui le rendent sinon plus actif du moins plus commode : en particulier le chlorambucil dont la mise au point ne fut réalisée qu'en 1955 par HADDOW et GALTON.

La multiplicité des aspects cliniques de la maladie permet de brosser le tableau clinique et hématologique d'une forme classique que nous prendrons comme type de description, à partir de laquelle nous essaierons d'individualiser des aspects atypiques, cliniques et hématologiques. L'étude diagnostique nous permettra d'envisager des formes frontières des leucémies lymphoïdes chroniques.

Enfin seront discutées les modalités et l'opportunité d'un traitement symptomatique et spécifique.

ETIOLOGIE

(1) Fréquence

- Répartition des différents types de leucémies WARD en 1917 dans une série de 729 cas de leucémies a trouvé 398 cas représentant 54,5% de leucoses aiguës, 247 cas soit 33,8% de leucémie myéloïde chronique 84 cas représentant 11,5% de leucémies lymphoïdes chroniques.

Ceci a été comparé à une statistique récente de GUNZ et HOUGH qui dans une série de 553 cas ont trouvé : 61% de leucémies aiguës, 17,5% de leucémies myéloïdes chroniques, 14,5% de leucémies lymphoïdes chroniques

- Les pourcentages de leucémies myéloïdes chroniques varient entre 17,2% pour ROSENTHAL et 37% pour RUBNITZ.
- Ceux des leucémies lymphoïdes chroniques varient entre 14,5% pour GUNZ et HOUGH et 31,9% pour GAULD et coll.

(2) Sexe

Aux USA : En 1949 le taux de mortalité, chez les hommes, dû à la leucémie myéloïde chronique par rapport aux femmes était de 1,3 pour un mais il était de 1,6 pour un pour les décès attribués à la leucémie lymphoïde chronique.

En Angleterre et aux pays de Galles durant les années 1955 à 1957, ce rapport était de 1,4 pour un pour les leucémies aiguës, 1,2 pour un pour les leucémies myéloïdes chroniques, 2 pour un pour les leucémies lymphoïdes chroniques.

(3) L'âge

Si l'on faisait un schéma des cas de lymphoses selon l'âge on aurait une courbe en cloche montrant un maximum de fréquence entre 50 et 70 ans, 10% inférieur à 50 ans et 20% au dessus de 70 ans (statistique de l'Institut d'hématologie de Montpellier). De même que les décès imputables à la leucémie lymphoïde chronique augmentent régulièrement avec l'âge des malades.

- MINOT et Collaborateurs ont trouvé un nombre maximum de leucémies myéloïdes chroniques entre 30 et 39 ans.
- MINOT et ISAACS ont trouvé un maximum entre 45 et 54 ans pour la leucémie lymphoïde chronique.
- ROSENTHAL et HARRIS, un peu plus tard, ont trouvé un nombre à peu près identique pour les leucémies myéloïdes chroniques variant entre 30 et 39 ans. Pour les leucémies lymphoïdes chroniques le pic se trouvait entre 50 et 69 ans.
- La première étude statistique des variations a été faite par WINDEN et STEWART pour les années 1931 à 1949 : Dans une série de malades hospitalisés dans un même établissement on observe une moyenne d'âge ainsi répartie pour les leucémies aiguës 38,8 ans, pour les leucémies myéloïdes chroniques 45,7% ans, pour les leucémies lymphoïdes chroniques 55 ans.

MORSANI, MARD, ZAVAGLI dans un récent article de MINERMA médical ont avancé les résultats suivants : sur 227 cas de leucémies observés de 1958 à 1968.

- Maximum de fréquence : 24,3% de 56 à 65 ans et 21,08 au dessus de 75 ans.

Pour les leucémies aiguës : 2 pics : 16 à 25 ans et 56 à 68 ans.

Pour les leucémies myéloïdes chroniques, pour les hommes: de 46 à 55 ans, pour les femmes: 66 à 75 ans.

Pour les leucémies lymphoïdes chroniques : pour les hommes au dessus de 75 ans et pour les femmes 56 à 65 ans.

Auteurs	Années d'études	Nombre et type de leucémies	Rapport
MINOT et ISAACS	1923	92 LLC	2,5
SCHIMKIN et all.	1913 - 1947	137 LLC	2,5
WARD	1917	84 LLC	2,4
ROSENFELD et SCOTT	1940	58 LLC	6
ROSENFELD et HARRIS	1919 - 1934	104 LLC	2,2
FREIDMAN et MEYER	1939 - 1941	46 LLC	2
LEAVELL	1917 - 1936	49 LLC	2,6
GUNZ et HOUGH	1950 - 1954	80 LLC	1,8

(4) Hérédité

En faisant une vaste enquête datant de 1954 GRASMAN : a pu rassembler 17 coïncidences familiales de leucémie lymphoïde et neuf associations avec les leucoses myéloïdes ou aiguës.

DAMESHEK et coll. à la suite d'observations sur une famille suivie sur quatre générations comprenant au total 42 membres dont dix perdus de vue a constaté que les deux représentants de la deuxième génération étaient atteints de leucémie alors que le père ne l'était pas.

L'un d'eux a eu cinq enfants dont quatre ont été vu et sur les quatre il y avait un cas de leucémie.

Ceci fait donc penser a une possibilité d'hérédité de la transmission de la leucémie et celle-ci en serait un facteur important.

(5) Causes déterminantes

Classiquement on prenait pour cause leucémogène déterminante le Benzol et les radiations. Mais ceci c'est avéré surtout dans les cas de leucoses myéloïdes ou aiguës.



FINCH , HOSHINO et ITOGA montrèrent dans un récent article sur les leucémies lymphoïdes chroniques à HIROSHIMA et NAGAZAKI, que 20 ans après la première bombe atomique il n'y avait aucun cas de leucémies lymphoïdes chroniques et qu'à NAGAZAKI le pourcentage de leucémies lymphoïdes chroniques se révélait identique et égal à celui constaté dans le reste du Japon.

Donc les radiations atomiques ne seraient pas leucémogènes.

En plus de l'hérédité dont le rôle a été largement étudié par DAMESHEK et coll., du Benzol et des radiations, on retient surtout à l'origine des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies aiguës des causes virales.

Les expérimentations les plus récentes ont révélé l'origine virale des leucémies lymphoïdes chroniques chez le rat et la souris AK et C58. Cependant il n'est pas certain de pouvoir superposer le déterminisme des leucoses humaines à celui des leucoses animales.

En plus de toutes ces causes énumérées il ne faut pas oublier de citer comme origine probable et causes déterminantes de leucémies lymphoïdes chroniques une anomalie physiologique des lymphocytes.

CLINIQUE

L'aspect clinique de la leucémie lymphoïde chronique est bien connu.

Le début de la maladie est très insidieux et il est souvent impossible d'en fixer la date cependant que les circonstances de découverte peuvent être diverses.

Le plus souvent, il s'agit d'un malade qui vient consulter parce que son attention a été attirée par l'apparition progressive d'adénomégalies cervicales ou axillaires.

Ailleurs, ce sont des signes nets d'altération de l'état général avec apparition d'une asthénie intense, d'une fatigabilité, physiques ou intellectuelles, d'un amaigrissement, d'une fébricule persistante malgré l'administration de traitement symptomatique.

Enfin une anémie avec pâleur qui fait demander un hémogramme peut révéler cette affection.

D'autres fois, c'est à l'occasion d'un examen systématique hématologique effectué en particulier au cours ou au décours d'une quelconque affection que l'on est amené à dépister une forme latente de lymphose.

Enfin ce sont des complications hémorragiques, bronchopulmonaires des localisations cutanées rarement une thrombose qui peuvent révéler la maladie.

Dans tous les cas il est important de signaler la longue latence du début et la maladie est le plus souvent parfaitement constituée lorsqu'on voit le malade pour la première fois et comporte déjà les signes cliniques

et hématologiques qui lui sont propres.

Cette symptomatologie est le plus souvent centrée sur les adénomégalies et la splénomégalie car l'état général du malade est le plus souvent conservé et l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement et l'affaiblissement sont rares.

Par contre l'hypertrophie des organes lymphoïdes se retrouve dans la quasi totalité des cas.

Ces adénomégalies sont indolores, de consistance dure ou élastique, parfaitement mobilisables par rapport au plan profond et au plan superficiel, isolées, pouvant même (mais rarement) être apparentes et former de grosses masses inesthétiques.

Elles peuvent être superficielles et sont alors diffuses, symétriques ou asymétriques, de volume variable mais le plus souvent considérable sans pour autant entraîner de gêne fonctionnelle quelconque.

Elles peuvent siéger aussi bien au niveau des aires latéro-cervicales que dans les régions axillaires et inguinales à localisation basse siégeant au niveau du triangle de SCARPA ou haute en position rétrocrurale.

Les adénopathies profondes existent également et il est plus difficile de les diagnostiquer.

Quand elle sont médiastinales ce qui paraît très rare bien que l'école Lyonnaise avec REVOL et CROIZAT les ait trouvées dans 25% des cas, elle entraînent des phénomènes de compression lorsque leur taille est importante; sinon un simple examen radiologique voire le cas échéant des

tomographies thoraciques peuvent les dépister.

Les adénopathies abdominales sont moins rares que les médiastinales, beaucoup plus fréquentes que ne l'admettaient les descriptions classiques ; elles sont quelque fois palpables sous forme d'une tumeur isolées ou de masses multiples.

Elles sont plus souvent découvertes par des tomographies après rétropneumopéritoine ou par la lymphographie qui montre des hypertrophies régulières, homogènes, symétriques, d'aspect écumeux ou fumeux.

Parfois enfin, c'est une laparotomie motivée par une affection sans rapport avec la lymphose qui permet de découvrir ces ganglions.

Généralement, ces ganglions ne s'accompagnent d'aucuns troubles, cependant, très volumineux ils peuvent être à l'origine d'une ascite par compression du tronc porte ou blocage de la circulation lymphatique, plus souvent de troubles du transit intestinal.

La splénomégalie :

Recherchée systématiquement elle existe dans plus de la moitié des lymphoses restant modérée dans 80% des cas.

Dépassant de trois à cinq centimètres le rebord costal, elle est ferme, indolore, lisse et mobile.

Cette hypertrophie peut être encore plus modérée appréciable seulement par la percussion alors que dans d'autres cas elle peut être très volumineuse.

L'Hépatomégalie :

Le foie est assez souvent un peu augmenté de volume, souvent aussi normal, quelque fois très hypertrophié.

Cependant malgré l'atteinte classique de différents organes il importe de rechercher et de situer d'éventuelles localisations de la maladie notamment les manifestations cutanées qui peuvent prendre différents aspects.

La leucémie lymphoïde chronique étant certainement la leucose qui s'accompagne le plus souvent de lésions cutanées, celles-ci peuvent prendre différents aspects.

Ces désordres cutanés peuvent s'associer d'emblée à la polyadénomégalie pouvant alors révéler l'affection soit plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie.

Ce sont soit des manifestations cliniquement et histologiquement spécifiques telles que des tumeurs cutanées leucémiques limitées, localisées, siégeant à la face et sur le cuir chevelu, de taille variable, le plus souvent violacées, de consistance élastique, légèrement sensible à la pression. Ces tumeurs, de part leur siège donnent au visage un aspect très particulier qui rappelle le faciès léonin de la lèpre.

Dans quelques cas, des tumeurs leucémiques apparaissent disséminées sur tout le corps prenant l'aspect de nodules lupiques.

Elle peuvent également prendre l'aspect d'infiltrations diffuses

envahissant un territoire important donnant au malade un aspect éléphantiasique.

Ailleurs, c'est une érythrodermie généralisée rappelant l'eczéma aigu, voire un mycosis fongicide qui peut prêter son aspect clinique à ces manifestations cutanées de la leucémie lymphoïde chronique.

Quand au prurit, qu'il soit localisé ou diffus il est assez fréquent et peut s'accompagner de troubles des phanères.

Un zona, d'apparition assez fréquente est synonyme d'une évolution grave de l'affection.

Il n'est pas sans intérêt enfin de rechercher chez tout malade suspect de leucémie lymphoïde chronique une hypertrophie glandulaire notamment amygdalienne qui peut d'ailleurs exister dès le début de la maladie, la lymphose étant une des causes les plus communes du syndrome de MIKULICZ qui consiste en une hypertrophie symétrique des glandes salivaires et lacrymales.

Les manifestations pulmonaires quant à elles relèvent de causes diverses, qu'elles soient d'origine mécanique par compression de bronches, d'infiltrat leucémique parenchymateux ou d'infection broncho-pulmonaire .

Les localisations digestives pour leur part restent souvent latentes et ne sont dépistées que par des investigations radiologiques effectuées au cours du bilan systématique effectué pour le malade qu'elles soient gastriques ou intestinales plus rarement.

Les thromboses vasculaires ont été observées au cours de formes hyperleucémiques. Ces thromboses leucocytaires se constituent dans les veines des membres inférieures ou dans les vaisseaux rétiniens ou des corps caverneux.

Enfin il peut exister des lésions osseuses se traduisant sur les radiographies par une ostéoporose diffuse ou par des images de géodes ou d'ostéolyse.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de la lymphose est progressive, entrecoupée par des rémissions plus ou moins complètes induites par le traitement. C'est la plus lente des leucoses : trois à quatre ans, en réalité un à deux ans quelque fois neuf à dix ans (BETHELL 58 mois), 32 mois pour Croizat.

D'après un travail récent de GALTON faisant état de 56 malades traités par le chlorambucil et la cortisone, 50% sont décédés au cours des deux années qui ont suivi la date du diagnostic. Elle peut être améliorée ou stabilisée, sans jamais de rémission complète, clinique ou hématologique et l'on prendra comme signes de mauvais pronostic l'apparition d'une anémie, d'une ~~thtombopénie~~ thrombopénie, de graves adénopathies abdominales ou d'infections multiples récidivantes mais surtout de localisations extraglandulaires qu'elles soient cutanées, digestives, pulmonaires, ostéoarticulaire ou neurologique avec apparition d'une paralysie faciale, ou d'une paralysie récurrentielle, ou localisations médullaires à type de névrite, de paraplégie ou d'un envahissement méningé terminal avec réaction du liquide céphalorachidien. Ces différentes localisations ont pour caractère commun d'apparaître au cours d'une lymphose typique, aggravant le pronostic, sans modifier l'allure générale de la maladie.

Enfin peuvent emailler l'évolution de la leucémie lymphoïde chronique certaines complications hématologiques.

- l'anémie hémolytique auto-immune:

Cliniquement soupçonnée sur l'existence d'un subictère et d'une grosse rate volumineuse contrastant avec des adénopathies qui peuvent être discrètes ou absentes, l'anémie est sévère.

Biologiquement il existe une nette diminution des globules rouges, une anisocytose remarquable, une hyperréticulocytose importante, tandis que dans la moitié des cas on note l'apparition d'une thrombopénie.

Dans ces cas, habituellement mais non toujours le test à l'antiglobuline, ou réaction de Coombs est positif.

L'hémolyse est le facteur essentiel de l'anémie, l'érythropoïèse est active, mais il existe en général une insuffisance médullaire relative.

Il est rare cependant d'observer les agglutinines froides élevées au cours des leucémies lymphoïdes chroniques hyper-leucémiques. Elles ont été trouvées chez des malades présentant une pancytopénie sanguine ou une discrète lymphocytose avec moëlle partiellement lymphocytaire.

Au contraire du sarcome ganglionnaire on peut remarquer la richesse des auto-anticorps gamma G dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

Au point de vue thérapeutique les armes anti-leucémiques usuelles sont en règle sans effet sur l'hémolyse et risquent d'accentuer l'anémie par une influence déprimant l'érythropoïèse.

Les corticostéroïdes sont au contraire, efficaces mais pas cependant dans certaines formes où existent d'emblée une cortico-résistance.

- le deuxième type d'anémie est lié à l'insuffisance médullaire où l'absence d'érythropoïèse et le fait essentiel, l'anémie est sévère, normocytaire, sans anisocytose, le taux des réticulocytes est bas et inférieur à 1%.

Le mécanisme d'action de cette insuffisance médullaire est dû surtout à un envahissement de la moëlle par le processus malin prolifératif, entraînant une diminution de la réponse des éléments de la moëlle à l'apport de fer.

Dans ce cas les corticoïdes peuvent exercer une action favorable à condition être administrées à doses suffisantes.

- l'anémie ferriprive:

D'intensité plus ou moins variable, le plus souvent sévère, de type microcytaire est une autre forme d'anémie observée lors des leucémies lymphoïdes chroniques. Elle survient le plus souvent à un stade avancé de la maladie due à des hémorragies dans le mécanisme est la plus part du temps une thrombopénie plus ou moins importante.

- l'anémie par séquestration splénique :

Peut elle aussi se voir au cours des leucémies lymphoïdes chroniques et la fréquence des splénomégalias dans le tableau clinique de la lymphose explique et justifie l'apparition d'un hyper-splénisme dans le décours de la maladie.

On comprend dès lors l'indication de la splénectomie chez certains malades atteints de leucémie lymphoïde chronique .

- l'hémochromatose post transfusionnelle:

A côté de l'anémie il faut également rechercher la possibilité de survenue d'une hémochromatose post transfusionnelle chez certains malades pour lesquels il fallait rétablir la volémie sanguine.

- enfin la transformation aiguë :

Serait très rare d'après J. BERNARD contrairement à l'opinion de MARSCHAL.

La plus part du temps, le malade décède alors dans un tableau d'infections pulmonaires, d'hémorragies cutanées ou muqueuses et de cachexie.

FORMES CLINIQUES

Ainsi des formes selon la symptomatologie :

- a) pauciganglionnaires : se révélant par une hypertrophie ganglionnaire modérée et peu importante et un envahissement discret de la moëlle faisant apparenter l'affection avec la maladie de Waldenström.
- b) médullaire pure: qu'OLMER a pu décrire à propos de sept cas où il n'existe aucune atteinte ganglionnaire ou splénique, seul prédomine le déclin de l'état général du malade.

Il semblerait que cette forme prédominerait surtout chez les malades de sexe féminin et d'âge avancé, évoluant lentement donc bénéficiant d'un meilleur pronostic.

- c) formes spléniques pures: où la rate est énormément hypertrophiée, sans adénomégalie, posant un problème diagnostique. Il existe cependant une anémie et une thrombopénie avec une pauvreté de la moëlle contrastant avec la richesse du splénoграмme.

Ces dernières formes sont l'apanage d'un pronostic bien plus sévère .

Enfin des formes latentes où il n'existe aucune symptomatologie souvent découvertes lors d'un simple examen hématologique de routine. Le diagnostic s'appuie sur la leucocytose et la lymphocytose sanguine et sur l'infiltration lymphoïde de la moëlle.

BIOLOGIE

a) Hématologie

Les analyses hématologiques sont indispensables dans tous les cas, soit pour confirmer le diagnostic clinique des formes typiques, soit pour orienter et assurer le diagnostic des autres formes.

L'Hémogramme : est suffisant à lui seul quand il montre des leucocytes supérieurs à 80.000 par millimètre cube avec plus de 80% de lymphocytes avec monotonie de l'aspect des lames de sang où l'on retrouve cependant de rares éléments jeunes voisinant avec quelques monocytes, des polynucléaires, rarement des eosinophiles. Cependant il n'est pas rare de trouver un nombre normal de leucocytes avec une forte lymphocytose. Voire même une leucopénie avec une forte lymphocytose, enfin les leucocytes du sang peuvent être normaux en quantité et en qualité.

Les érythrocytes : sont dans la plus part des cas en nombre normal ou modérément diminué.

Mais l'on retrouve cependant malgré les avis descriptifs classiques une anémie précoce ou tardive; cette anémie pouvant être hémolytique subaiguë autoimmune, ou hypoplastique voire résultant des deux phénomènes associés.

Les thrombocytes : sont en général en nombre normal ou modérément diminué et les divers tests explorant l'hémostase restent pendant longtemps normaux ou peu diminués.

Le myélogramme : est hautement caractéristique dans la plus part des cas; transformé par l'infiltration lymphocytaire, il montre une moëlle dense avec forte prépondérance des cellules lymphoïdes sur les éléments myéloïdes

normaux qui ne disparaissent pas complètement. Cependant cette lymphocytose peut être modérée malgré la richesse de la moëlle, ceci ne doit en aucun cas faire écarter le diagnostic.

De même dans le cas d'une forte erythroblastose associée synonyme d'association d'anémie hémolytique. Dans tous les cas la biopsie de la moëlle osseuse montre une infiltration lymphocytaire en nappe remplaçant le tissu médullaire, ailleurs peuvent se voir de véritables nodules lymphoïdes plus ou moins importants.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

a) Macroscopie : les adénomégalias sont le **reflet** le plus fidèle de l'atteinte leucémique. On les trouve dans toutes les aires ganglionnaires, superficielles ou profondes et se révèlent dans le deuxième cas souvent plus importantes que ne le laissait croire la clinique. L'augmentation de volume est considérable, régulière et symétrique. La structure ganglionnaire est complètement bouleversée. Tout le ganglion est formé par une nappe homogène de tissu lymphoïde.

b) Microscopie : cette nappe homogène où l'on ne distingue plus ni follicules ni centres clairs, ni cordons est l'aspect le plus habituel.

Le tissu lymphoïde est bourré de lymphocytes, de prolymphocytes et de lymphoblastes. Mais ce qu'il faut retenir c'est la disparition des " follicules à centres clairs " ou "centres germinatifs " des histologistes.

Tandis qu'au niveau de la rate qui est hypertrophiée de façon homogène, l'étude macroscopique et microscopique montre un accroissement de la pulpe blanche aux dépens de la pulpe rouge. Les follicules lymphoïdes s'accroissent en épaisseur, autour d'eux la pulpe rouge **est** refoulée tandis que la prolifération de la pulpe blanche donne à la coupe un aspect caractéristique.

Les organes lymphoépithéliaux : généralement hypertrophié présentent une métaplasie lymphoïde pour certains, une hyperplasie pour d'autres.

Le foie: modérément hypertrophié, présente une structure lobulaire nette. Au microscope des infiltrats sont très nets toujours situés dans les espaces portes.

La moëlle osseuse : est hyperplasiée, la proportion de moëlle hématopoïétique par rapport à la moëlle adipeuse ayant considérablement augmenté. On y voit souvent de petits foyers blanchâtres que le microscope révèle être des amas lymphoïdes presque purs, entre lesquels la moëlle myéloïde est infiltrée de lymphocytes.

Les reins: Également hypertrophiés de façon modérée cependant, sont le siège d'infiltrats lymphoïdes intersticiels, de même que la peau dans le cas où elle est atteinte.

FORMES CLINIQUES HEMATOLOGIQUES

Nous pouvons considérer des formes hématologiques par anomalies quantitatives et nous avons déjà insisté sur les formes aleucémiques pouvant poser des problèmes diagnostiques en raison de l'absence de leucocytose et de lymphocytose sanguines; elles sont assez fréquentes puisque elles se révèlent dans 15% des cas.

Elles peuvent prendre un aspect clinique typique ou se révéler sous un aspect pauciganglionnaire, il existe alors un faible envahissement du sang : on retrouve dix à quinze mille leucocytes avec une lymphocytose ne dépassant pas les 60%.

Cependant le médullogramme est caractéristique, sa pauvreté pouvant, alors faire discuter une macroglobulinémie de Waldenström.

Elle évolue de façon identique à une leucémie lymphoïde typique, restant telle quelle mais pouvant s'aggraver par la survenue d'une anémie de façon progressive et se terminant par le décès du malade.

2°/ La forme médullaire pure où les adénopathies et la splénomégalie manquent mais l'anémie, la formule leucocytaire et la leucocytose permettent de penser à la leucémie lymphoïde, le diagnostic est alors confirmé par le médullogramme.

3°/ Certaines lymphoses peuvent se caractériser par une leucopénie, la forte lymphocytose médullaire et l'hypertrophie ganglionnaire permettent de les séparer des aplasies médullaires.

4°/ On connaît le pronostic sévère des formes hyperleucémiques.

On peut également individualiser des formes hématologiques par anomalies qualitatives.

1°/ La proportion élevée des prolymphocytes dans le sang montre des éléments de grande taille, donnant une lymphose à "grands lymphocytes", correspondant sans doute à la leucémie à cellule sarcomateuse des auteurs anglo-saxons.

D'autres éléments de grande taille, appelés moyens monocytes permettent d'individualiser la lymphose à monocytes de MARSCHAL. Mais de grandes discussions s'opèrent au sujet de ces deux formes hématologiques.

2°/ La présence de blastes peut faire penser à une leucémie aiguë lymphoblastique mais dans ces formes les blastes n'ont pas les anomalies morphologiques habituelles surtout au niveau du noyau du paralyphoblaste avec son incisure, son aspect bourgeonnant et son nucléole atypique.

FORMES ASSOCIEES:

1°/ A une tuberculose pulmonaire d'éventualité assez rare malgré la corticothérapie.

2°/ Beaucoup plus fréquemment à un cancer :

d'après les relevés de BOUSSER 10% des cas. La localisation cancéreuse est variée mais prédomine surtout au niveau de la peau, du tube digestif, des poumons. Une chose est certaine la nature histologique de ce cancer est toujours épithéliomateuse.

La leucémie lymphoïde chronique prédispose-t-elle au cancer ?

Les auteurs scandinaves et en particulier HYMAN répondent par l'affirmative.

IMMUNOLOGIE

L'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

La résistance de l'organisme est le résultat de deux processus :

l'immunité humorale d'une part

l'immunité cellulaire d'autre part.

1°/ L'immunité cellulaire : d'étude difficile limitée par la nécessité de manipuler des cellules fragiles, l'immunité cellulaire est aujourd'hui aussi explorable que l'immunité humorale par anticorps.

Elle apparaît comme un des principaux processus du maintien de l'intégrité de l'organisme. Les procédés d'extériorisation de ces mécanismes étaient limités aux seules tests cutanés donnant origine au terme "d'hypersensibilité retardée.

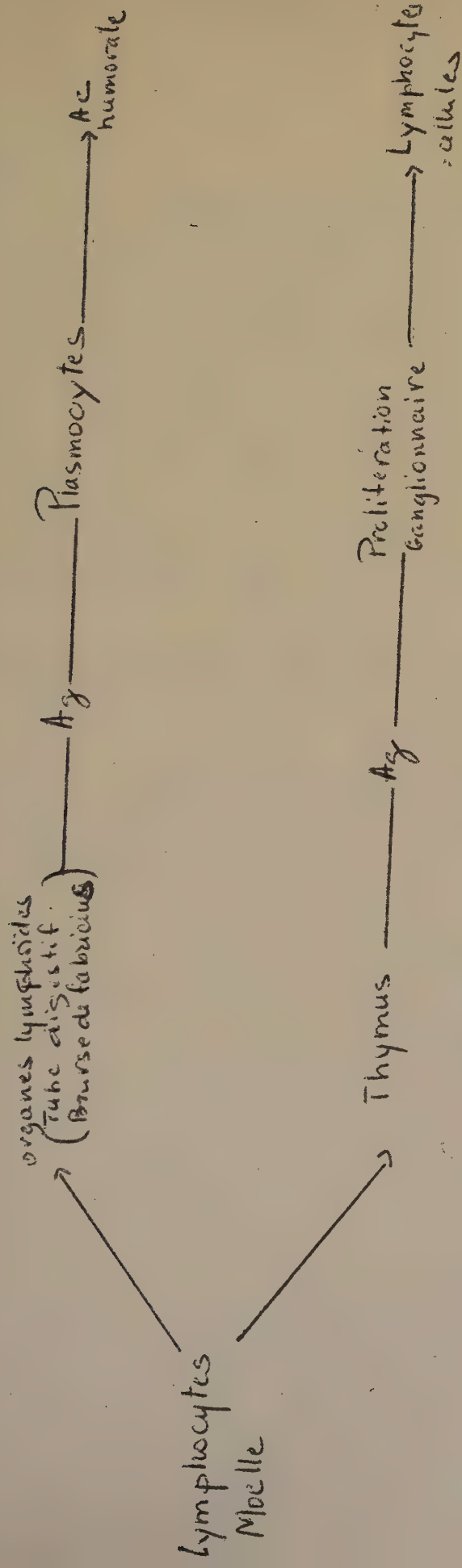
Aujourd'hui l'immunité cellulaire se définit par le rôle direct des cellules sensibilisées dans l'expression de la réponse immunitaire et par son indépendance totale vis à vis des anticorps circulants. Sa dépendance totale des lymphocytes thymodépendants est aussi un trait caractéristique de ce mode de réponse.

Nous prendrons comme explication de ce phénomène le schéma de J.L.TURK dans le clinical Immunology qui tendrait à montrer une réaction en chaîne selon laquelle les lymphocytes de type T c'est-à-dire thymodépendant rencontrant des antigènes et entraînant au cours d'une deuxième réaction une prolifération au niveau du ganglion aboutissant à la libération de lymphocytes qui seront le support de l'immunité cellulaire.

La réponse cellulaire se fait grâce à une branche afférente ou informative, morphologiquement très proche quelle que soit la réaction immunitaire. La capture de l'antigène par le macrophage et l'induction dans cette cellule d'une synthèse ARN représente le premier temps. Le lymphocyte qui vient ensuite au contact du macrophage est un lymphocyte thymodépendant, contenant une substance soluble, présente uniquement dans les cellules responsables d'immunité cellulaire.

1°/ L'immunité humorale : ou hypersensibilité à réponse immédiate correspond à l'anaphylaxie et à l'allergie atopique. Le grand choc anaphylactique du chien (RICHEL et PORTIER, 1902) a été la première description des effets pathologiques de cette hypersensibilité à réponse immédiate.

C'est en fait un véritable conflit entre antigène et anticorps homocytotropes fixés sur des cellules cibles qui libèrent des médiateurs chimiques (histamine en particulier).



SCHEMA DE L'IMMUNITÉ

(Selon J.C. TURK - Clinical Hematology)

Toujours d'après J.L.TURK on peut expliquer le phénomène d'immunité humorale par l'action de lymphocytes de type B. Ces lymphocytes sont présents principalement au niveau des organes lymphoïdes siégeant au niveau du tube digestif (BOURSE de FABRICIUS).

Ces lymphocytes B mis en présence d'antigènes entraînent par la suite une réaction de type plasmocytaire induisant la formation d'anticorps à l'origine de l'immunité humorale.

Cependant il est utile de signaler que dans cette immunité humorale paraît intervenir également la médiation cellulaire.

IMMUNOLOGIE DANS LES LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

Les désordres immunologiques sont les plus fréquents, sinon les plus apparents dans la leucémie lymphoïde chronique que dans toutes les autres leucémies.

1°/ La fréquence particulière des anticorps antiérythrocytaires de type autoanticorps chauds donnant une réaction de COOMBS positive.

2°/ La diminution des iso-anticorps naturels par rapport aux sujets non leucémiques.

3°/ La relation de cas avec anticorps antileucocytaires et antithrombocytaires.

4°/ La diminution considérable de la formation d'anticorps antibactériens et antiviraux surtout dans les cas avec hypogammaglobulinémie.

5°/ Enfin l'absence habituelle de modification de la sensibilité à la tuberculine qui demeure ce qu'elles était avant le début de la leucémie.

En résumé il faut retenir qu'il existe une défaillance immunologique certaine des lymphocytes.

Les lymphocytes de sujets normaux immunisés contre le bacille typhique sont capables de fixer *in vitro* les bacilles qui adhèrent à leur surface. Ce phénomène d'agrégation, de nature immunologique ne peut être obtenu à partir des lymphocytes de sujets atteints de leucémies lymphoïdes chroniques.

FORMES FRONTIERES1°/ La maladie de WALDENSTROM

Affection révélée aux environs de la soixantaine, elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Cliniquement : c'est le malade qui se présente avec un tableau infectieux ou la fièvre, fréquente, irrégulière au moment des crises, sans systématisation redevenant normale entre les poussées.

L'état général reste cependant compatible avec une activité à peine réduite. L'hypertrophie ganglionnaire est le principal symptôme, limitée, puis se généralisant rapidement. La splénomégalie est fréquente, modérée en règle. Les hémorragies représentent un deuxième signe assez particulier à la maladie de WALDENSTROM, permettant de l'évoquer quand elles sont précoces.

Biologiquement : l'anémie est habituelle, normochrome, puis hypochrome.

Le taux des globules blancs est variable, rarement élevé. L'examen histologique montre une infiltration médullaire des cellules lymphoïdes différentes du lymphocyte. Le diagnostic cytologique reste difficile. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse montrent respectivement une hyper-protidémie avec augmentation des Béta-2-Globulines et une ascension des immuno-globulines notamment des IgM.

2°/ Les formes à cellules lymphosarcomateuses

Cliniquement : la localisation des différents signes observés au cours de **la leucémie** lymphoïde chronique est plus restreinte.

Cytologiquement : il existe une hyperplasie maligne, le plus souvent à lymphoblastes et envahissant la capsule.

Du point de vue hématologique : il est remarquable de noter l'intégrité de la moëlle et du sang périphérique. Certains sarcomes peuvent être plus lymphocytaires que lymphoblastiques et envahissent secondairement la moëlle osseuse. Enfin la leucémie lymphoïde chronique peut évoluer vers un authentique lymphosarcome. C'est dire la difficulté de classer certaines formes frontières.

Le même problème se pose pour la macro-globulinémie de WALDENSTROM à forme leucémique et une leucémie lymphoïde chronique avec macro-globulinémie (REVOL).

Il est donc intéressant et parfois nécessaire de savoir confronter les aspects cytologiques de chacune de ces affections et de pouvoir mettre à jour les différences biologiques.

L'immuno-électrophorèse permettra dans tous les cas de trancher en montrant les perturbations des immuno-globulines.

TRAITEMENT

1°/ Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a ici une grande importance.

a) les transfusions : sont indispensables en présence d'une anémie par insuffisance médullaire, de façon à maintenir un hémocrite entre 34 et 38% mais elles sont dangereuses quand il existe une anémie de type hémolytique par autoanticorps.

b) les antibiotiques : efficaces quand il existe des complications infectieuses ; la penicilline reste l'antibiotique de choix cependant on peut être amené à corriger le "tir" selon le germe mis en cause.

c) les gammaglobulines : l'injection de gammaglobulines humaines réalise un apport appréciable et massif d'anticorps. Elles sont donc indiquées quand survient une infection grave qu'il existe ou non hypogammaglobulinémie.

On pourra injecter 20 ml de la solution de gammaglobulines répétées à délai variable jusqu'à obtention de la guérison et ceci en association avec une antibiothérapie adoptée.

2°/ Traitement spécifique

Avant d'aborder ce chapitre il convient de souligner qu'une thérapeutique spécifique n'est pas prescrite dans tous les cas. Au cas d'évolution paisible de la leucémie on préfère s'abstenir. Mais dans le cas d'une nécessité thérapeutique le médecin a à sa disposition un vaste arsenal thérapeutique afin de retarder le plus possible l'issue fatale dans quelques cas.

De façon générale la lymphose réagit moins bien que la leucémie myéloïde quel que soit le traitement employé. Nous allons étudier successivement :

- Les agents physiques,
- Les moyens chimiques.

1°/ Les agents physiques

a) la radiothérapie:

Utilisée pour la première fois par PUSEY en 1902 aux Etats Unis, puis par DUNN, son emploi est devenu courant en France grâce à AUBERTIN et BEAUJARD, BARJON et CADE à Lyon.

Elle est depuis universellement utilisée et nous savons que l'irradiation des masses ganglionnaires périphériques et de la rate lorsqu'elle est hypertrophiée et le traitement classique de la leucémie lymphoïde.

On applique ainsi des doses de 150 à 300 roetgens par champ et par jour en une dose totale de 3000 roetgens par champ.

La dose totale appliquée sur la rate est de 3000 à 4000 roetgens. Le traitement sera alors suivi sur des hémogrammes répétés pour apprécier la sensibilité éventuelle du malade aux effets des rayons X.

Il est certain qu'en obtient rapidement une diminution du volume des adénomégalias et de la rate. L'irradiation d'adénomégalias profondes fera appel quant à elle à la cobaltothérapie, le rayonnement du Cobalt 60 étant très pénétrant.

b) le phosphore radio-actif:

L'isotope radioactif du phosphore le P_{32} émet un rayonnement peu pénétrant; il est fixé électivement par les cellules en division active et riches en nucléoprotéines, donc par les cellules leucémiques.

Cependant une fixation importante peut entraîner des risques d'aplasie médullaire. Pour OSGOOD le P_{32} constitue le meilleur traitement de la leucémie lymphoïde, qui donne 1,3 millicurie de P_{32} par voie veineuse tout en répétant cette dose si le nombre des leucocytes diminue de 20 à 30% ; il donne une dose supérieure de 20% à la dose initiale si le taux de leucocytes a augmenté.

Si ce taux a diminué de plus de 30% on sursoit à l'application d'une deuxième dose.

Les risques d'aplasie médullaire ont réservé peu de succès à cette méthode et COLLIEZ et TUBIANA préfèrent donner des doses plus modestes. Cependant il faut noter que le P_{32} reste appliqué seulement lorsqu'il existe une résistance à la radiothérapie ou devant l'inefficacité d'une chimiothérapie éventuelle.

c) l'irradiation extracorporelle :

qui consiste à irradier le sang du malade en dehors de l'organisme tout en assurant une circulation extracorporelle continue est sans aucun doute un appoint thérapeutique important, plus encore, une passionnante méthode d'étude.

2°/ Les moyens chimiques

Sont certainement les médicaments les plus employés actuellement.

De tous les agents chimiques naguère utilisés on ne fait place actuellement qu'au triéthylène mélamine ou T.E.M. et surtout au CB 1348.

a) le triéthylène melamine ou T.E.M. :

préconise par KARNOFSKY, son principal avantage est qu'il peut être administrer par voie digestive mais il exerce une action depressive sur la moëlle osseuse, étant alors responsable de thrombopénie

et de leucopénies graves.

A la suite de l'introduction du C.B. 1348 en thérapeutique et surtout en raison du risque d'aplasie médullaire le T.E.M. est actuellement peu prescrit.

b) Le C.B. 1348

L'acide para-di-2-Chlorethylaminophenil butyrique ou C.B. 1348 dénommé par les anglo-saxons chlorambucil et commercialisé sous le nom de chloraminophène a été synthétisé par EVERETT, ROBERTS et ROSS en 1953 et largement expérimenté par GALTON et ses collaborateurs. Quelle est l'action du C.B. 1348 ?

Cytostatique bloquant électivement les mitoses des cellules lymphoïdes, il inhibe ainsi la production des lymphocytes et ne possède pas les inconvénients aplastiques du T.E.M. sa bonne tolérance ainsi que la commodité de son administration lui ont fait gagner actuellement les suffrages de nombreux auteurs.

Le C.B. 1348 est prescrit sous forme de comprimés dosés à 2 mg et prescrit à la dose moyenne de 10 mg pour un adulte, dose qui sera cependant réajustée selon la réponse du malade.

Son action s'est révélé efficace aussi bien sur les adénomégalias et la rate que sur la prolifération lymphocytaire. Le traitement sera alors arrêté dès retour à la normale de l'hémogramme. La durée de la cure initiale est en général de quatre à six semaines; l'arrêt de la thérapeutique amènera cependant une nouvelle augmentation lente du nombre de lymphocytes justifiant une nouvelle cure au moment de la rechute : c'est la technique des traitements intermittents.

D'autres auteurs comme GALTON préfèrent administrer de façon continue le tiers de la dose initiale, mais il faut souligner, le risque d'aplasie médullaire qui peut survenir à la longue.

Médicament souvent bien toléré, il faut seulement craindre la survenue de troubles digestifs ou une éventuelle neutropénie par effet toxique. Cette neutropénie pourrait être alors à l'origine d'infections sévères.

Aussi faut il souligner la nécessité d'un contrôle hématologique rigoureux malgré l'innocuité de ce médicament.

3°/ La cortisone et ses dérivés

Depuis les travaux de DOUGHERTY et WHITE (1943) puis de MURPHY et STURM (1944) montrant les effets de la corticothérapie sur les tumeurs lymphoïdes et leur action sur l'hématopoïèse, ces hormones font intégralement partie de l'arsenal thérapeutique antileucémique.

La Delta-cortisone ou prednisone est le dérivé de la cortisone le plus habituellement prescrit à la dose quotidienne de 1 mg par kilo de poids et par jour pendant quatre à six semaines.

Cette corticothérapie permet surtout la diminution rapide du volume des ganglions, de la rate et du foie mais une élévation de la lymphocytose, puis les lymphocytes commencent à diminuer graduellement; on constate en outre au cours de ce traitement une ascension du taux de réticulocytes, preuve d'une stimulation de l'érythropoïèse. De plus, on assiste à une augmentation du taux de plaquettes et de granulocytes.

A côté des avantages que peut procurer l'administration de la Delta-cortisone, il faut souligner la possibilité de flambées infectieuses qui fait que la prednisone ne doit pas être administrée de façon systématique, mais par période assez courtes ou au décours d'une évolution

grave émaillée par l'apparition d'une anémie hémolytique.

En résumé, il faut retenir dans cette liste d'armes thérapeutiques :

- le Chlorambucil
- en cas d'échec ou de résistance le Cyclophosphamide (Endoxan) ou les corticoïdes.

Mais comme le disait DAMESCHECK "il n'y a pas de thérapeutique de la leucose lymphoïde".

Pendant longtemps la leucémie lymphoïde chronique reste sans danger dans la grande majorité des cas pour le patient; quelque soit le nombre de globules blancs ou le pourcentage de lymphocytes, la maladie est bien supportée, et il n'y a aucune urgence à essayer de normaliser l'hémogramme.

DEUXIEME PARTIE

- 1) Aspects cliniques des leucémies
lymphoïdes chroniques en Algérie.

ETUDE ANALYTIQUE DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE EN ALGERIE

I. Les malades étudiés :

Nous avons recueilli à la Clinique Hématologique d'Alger 56 observations de leucémie lymphoïde chronique concernant des malades hospitalisés au cours des années 1964 à 1971 incluses tableau I).

43 observations concernant des sujets du sexe masculin et 13 concernant des malades du sexe féminin soit respectivement 77 et 23 p. cent.

L'âge des malades, classé par décennies est représenté sur la figure 1 et le tableau 1.

On constate que 6 p. cent des malades ont moins de 40 ans, 39 p. cent des malades ont de 40 à 60 ans et 55 p. cent plus de 60 ans, alors que dans la population algérienne ces proportions sont respectivement de 85 p. cent, 10 p. cent et 5 p. cent.

Origine des malades :

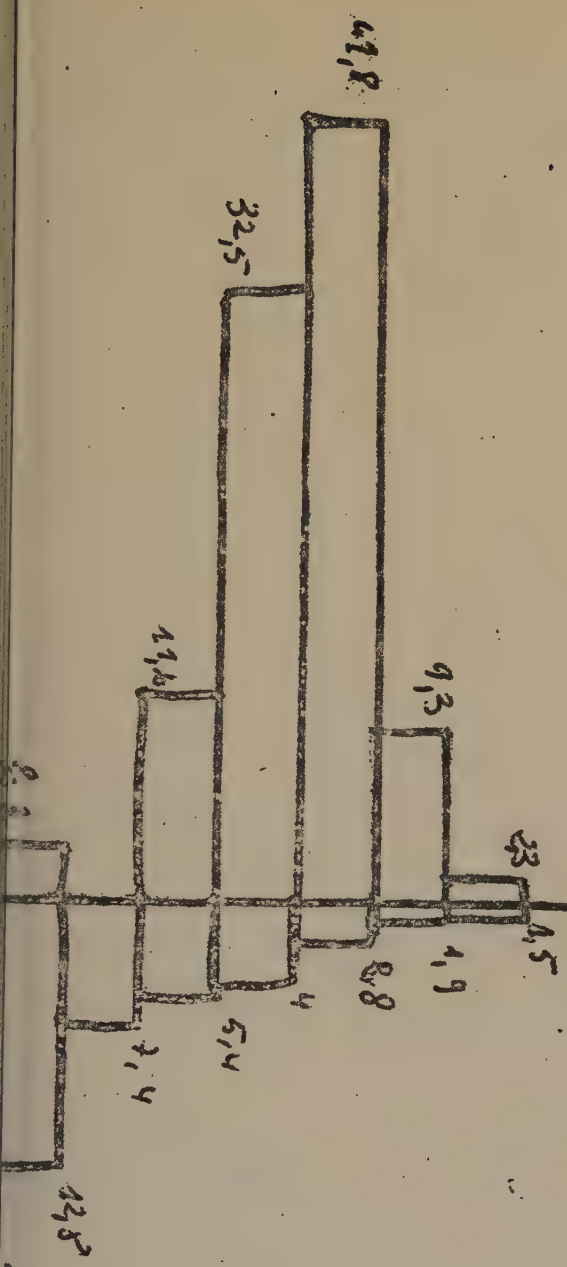
11 de nos malades viennent de la Wilaya de Sétif, 10 de Tizi-Ouzou, 9 de Médéa, 8 sont originaires d'Alger, 7 de Constantine, 4 de Mostaganem.....

On constate ainsi que la Wilaya la plus représentée n'est pas celle d'Alger, comme on pourrait s'y attendre, mais celle de Sétif (20 p. cent des malades); viennent ensuite celles de Tizi-Ouzou, Médéa, Alger, Constantine avec respectivement 18,16,14 et 13 p. cent des malades.

Les autres Wilayates sont faiblement représentées, mais les proportions correspondent à celles de la population générale pour El-Asnam (5 et 6 p. cent) et Mostaganem (7 et 6 p. cent) - (Tableau n° III).

Males (~~Hommes~~)

Population (Hommes)



Age	Masculin	Féminin	Masculin + Féminin
20 ans	1		1
30 ans		2	2
40 ans	5	1	6
50 ans	14	2	16
60 ans	18	4	22
70 ans	4	4	8
80 ans	1		1
Total	43	13	56

Tableau n° I. : Age - Sexe.

Lieu de naissance	Nombre de malades	Pourcentage de malades	Population en p. cent
Alger	8	14	14
Annaba	0	0	8
Aurès	2	4	6
Constantine	7	12	12
El-Asnam	3	5	7
Médéa	9	16	7
Mostaganem	4	7	6
Oasis-Saoura	0	0	7
Oran	0	0	9
Sétif	11	20	10
Tiaret	1	2	3
Tizi-Ouzou	10	18	7
Tlemcen	1	2	3
Etranger	1	2	

Tableau n° III : Origine des malades selon la Wilaya.

CLINIQUE

1°/ Tableau de la leucémie lymphoïde chronique en Algérie.

Comme nous l'avons déjà vu, l'expression clinique de la maladie est diverse.

Pour notre part, sur les 56 observations recueillies, nous avons constaté que les symptômes cliniques les plus fréquents étaient les suivants, classés par ordre de fréquence:

a) la symptomatologie générale

Ce qui amène les malades à consulter est le plus fréquemment une élévation de la température, celle existant chez 38 p. cent d'entre eux.

L'état général était variable et l'examen a révélé qu'il était bon dans 20 cas, médiocre dans 18 et mauvais dans 18 autres (soit respectivement un tiers des cas environ).

Au total, nous pouvons remarquer que les signes généraux peuvent amener souvent le malade à consulter mais la plus part du temps dans un état assez précaire.

b) Les adénopathies

Celles ci peuvent être soit isolées : c'est le cas de 4 malades représentant 7 p. cent, soit associées et disséminées dans différentes aires ganglionnaires, ce qui est le plus fréquent. Nous les avons ainsi retrouvées chez 45 de nos malades représentant 80 p. cent du nombre total de cas observés.

c) La splénomégalie

Elle est également assez fréquente dans le tableau clinique des leucémies lymphoïdes chroniques.

Dans nos observations nous avons ainsi relevé le cas de trois malades porteurs d'une splénomégalie isolée soit 5 p. cent du nombre total.

Nous avons également constaté que cette splénomégalie pouvait être et était associée à d'autres signes cliniques, notamment des adénopathies, dans 35 cas (62 p. cent) et inexistante chez 20 malades soit 37.p. cent des cas.

d) Autres localisations

- La peau : les localisations cutanées ont été vues chez 4 de nos malades.

Il s'agissait soit de nodosités rose-violacées et circulaires siégeant au niveau des faces antérieures de l'avant bras accompagnées d'oedèmes au niveau de cette eruption, soit un aspect polymorphe à type de folliculites et de lésions erythémateuses, papuleuses, vésiculeuses et prurigineuses coexistant avec des lésions urticariennes.

- Les autres localisations, que nous avons constatées chez 5 de nos malades sont soit hépatiques pour 3 d'entre eux, soit nerveuses (1 malade) soit enfin rénales pour un autre malade

2°/ Des affections associées:

Ont été **relevées** chez 19 de nos malades (34 p.cent des cas). Elles sont diverses : ainsi avons nous retrouvé **3** nodules thyroïdiens, 5 atteintes hépatiques diverses dont 3 ictères infectieux, 4 néphropathies dont 1 cancer à cellules claires du rein, 1 cas de Zona et 1 épithélioma basocellulaire du nez.

On constate donc que chez le tiers de nos malades, coexiste à côté de la leucémie lymphoïde chronique une affection de cause et d'origine variable, de plus grande fréquence hépato-rénale.

3°/ Les complications:

Elles sont liées soit à l'insuffisance sanguine, soit dues à des troubles immunitaires.

a) l'insuffisance sanguine

- les infections :

sont soit cutanées, retrouvées alors chez 12 malades représentant 23 p. cent du nombre total d'observations, soit bronchopulmonaires constatées chez 13 de nos malades (25 p. cent). soit enfin urinaires retrouvées alors chez 15 de nos malades (29 p. cent des cas).

Nous constatons ainsi que la survenue de complications infectieuses est assez fréquente puisqu'elle apparaît chez le tiers de nos malades et atteignent avec une égale fréquence les aires cutanées, urinaires et bronchopulmonaires.

- les hémorragies :

Elles représentent une complication assez importante par sa fréquence. Nous avons ainsi relevé 13 cas d'hémorragies cutanées ou muqueuses, 7 malades ont présenté une hémorragie cutanée à type d'éruption purpurique et 6 hémorragies muqueuses ont été relevées représentant respectivement 13 et 11 p. cent des cas.

- l'aplasie :

Nous avons relevé 5 cas d'aplasie soit 10 p. cent. Celle ci a été affirmée puis confirmée successivement par des ponctions médullaires chez 3 malades et 2 ponctions biopsies osseuses.

b) les troubles immunitaires

- l'anémie hémolytique auto-immune :

Parmi nos 56 observations nous avons pu constater que 7 malades (soit 13 p. cent) présentaient un tableau

biologique d'anémie hémolytique auto-immune où la réaction de Coombs à l'antiglobuline s'était révélée positive mais seulement dans deux cas, tandis que dans 2 autres observations nous avons relevé une réaction positive à d'autres anticorps qui se sont avérés être des auto-anticorps chauds.

- les néoplasies:

Alors qu'une de nos malades âgée de 60 ans avait présenté une tumeur annexielle d'origine néoplasique, nous avons également déjà fait état d'un hypernéphrome du rein droit, apparu dès le début de l'affection. La ponction biopsie rénale avait révélé à l'étude histologique un cancer à cellules claires du rein. Il est cependant difficile de classer ces néoplasies parmi les affections associées à la leucémie lymphoïde chronique ou comme étant une complication induite par la maladie.

2) Expression biologique des leucémies
lymphoïdes chroniques en Algérie

EXPRESSION BIOLOGIQUE DE LA MALADIE

1°/ Hémogramme

a) les erythrocytes:

Leur diminution a entraîné une anémie qui s'est révélée dans la moitié des cas. On a ainsi constaté que 28 de nos malades (50 p. cent) avaient un hémocrite inférieur à 20 p. cent, parmi ces malades 18, 6 et 4 (32, 11 et 7 p. cent) avaient un hémocrite situé respectivement entre 10 et 20 p. cent, 5 et 10 p. cent, 0 et 4 p. cent.

Les 28 autres malades avaient pour 20 d'entre eux un hémocrite entre 30 et 40 p. cent et les 8 restants un hémocrite supérieur à 40 p. cent représentant respectivement 37 et 13 p. cent des malades.

En considérant les taux habituels normaux d'hémocrite avec comme limite inférieure 35 p. cent surtout chez la femme (Wintrobe, 1967) on peut dire que seuls les 28 malades énumérés dans la première partie présentaient un tableau d'anémie.

C'est ce que nous avons voulu représenter dans le tableau IV

Hématocrite	Nombre de malades	Nbre de malades en p.cent
0 - 4 %	4	7 %
5 - 10 %	6	11 %
10 - 20 %	18	32 %
30 - 40 %	20	36 %
> - 40 %	8	14 %
Total des malades	56	

Tableau IV : Degré de l'anémie dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

Nous constatons ainsi que 38 malades soit 67 p. cent ont un hématokrite situé entre 10 et 40 p. cent et 4 malades (8 p. cent) ont une anémie très prononcée.

b) Les leucocytes :

Le taux de leucocytes figure dans 55 observations et nous avons ainsi relevé:une leucocytose supérieure à 20.000 GB par mm3 dans 47 cas et une leucocytose inférieure à 20.000 GB par mm3 chez seulement 8 malades. Parmi ceux-ci 6 avaient une leucocytose normale et 2 p. cent une leucopénie. On peut donc dire que les formes "leucémiques" regroupent 84 p. cent, les formes "subleucémiques" 12 et les formes "aleucémiques" 4 p. cent des malades.

Le tableau V montre ainsi que les globules blancs sont très élevées chez nos malades puisque 44 p. cent ont une leucocytose supérieure à 100.000 globules blancs par mm3 et que 41p. cent ont une augmentation de ces éléments située entre 20 et 100.000 GB par mm3. Les formes leucopéniques semblent exceptionnelles.

Leucocytes	Nombre de malades	Nombre de malades en p. cent
< 20.000	8	14
20 - 100.000	23	41
100 - 200.000	10	19
200 - 300.000	9	16
> 300.000	5	9

Tableau V : La leucocytose.

c) Les lymphocytes :

Parmi les 52 formules leucocytaires que nous avons relevées, nous avons constaté une seule lymphocytose inférieure à 50 p. cent alors que 51 malades montraient une augmentation du taux de lymphocytes située entre 50 et 99 p. cent. Pour 8 p. cent de nos malades nous ne disposons pas de cette donnée.

Nous avons ainsi constaté (Tableau n° VI) que plus de la moitié de nos malades (55 p. cent) présentaient un taux de lymphocytes situé entre 90 et 99 p. cent.

Ainsi donc, il ressort de cette étude qu'il existe dans toutes les observations où la lymphocytose est chiffrée, une infiltration lymphocytaire sanguine importante et le plus souvent très élevée.

Lymphocytes	nombre de malades	Nombre de malades en p.cent
< 50 %	1	2
50 - 69 %	8	15
70 - 89 %	12	18
90 - 99 %	31	56

Tableau n° VI: La lymphocytose.

d) Les polynucléaires :

Cette donnée a été chiffrée dans 53 de nos observations; pour 44 de nos malades il s'est avéré que le taux de polynucléaires représenté en pourcentage était inférieur à 20 p. cent, pour 9 autres il était supérieur à 20 p. cent soit respectivement chez 86 et 18 p. cent de nos malades. Pour 6 p. cent d'entre eux nous n'avons

pu disposer de cette donnée.

Dans le tableau VIII, nous avons ainsi constaté que la majorité des malades soit 78 p. cent (39 malades) avaient une polynucléose située entre 1 et 9 p. cent alors que 14 malades seulement soit 22 p. cent avaient un taux situé entre 10 et 29 p. cent.

Polynucléaires en %	1 - 5	5 - 9	10 - 19	20 - 29	29	non donnés
Nombre de malades	27	12	5	4	5	3

Tableau VIII: Les polynucléaires.

e) Les réticulocytes :

Cette donnée a été chiffrée dans seulement 29 de nos observations soit 57 p. cent des malades; parmi eux 10 (19 p. cent) avaient une réticulocytose ~~entre~~ 0 et 50.000, 8 (16 p. cent) un ~~taux~~ situé entre 50 et 100.000 par mm³ et enfin 11 autres (22 p. cent) une réticulocytose supérieure à 100.000 par mm³. Pour 27 malades cette donnée n'a pu être connue.

Ces chiffres que nous retrouvons dans le tableau IX montrent que 19 malades soit 37 p. cent ont une réticulocytose supérieure à 50.000, parmi eux il nous faut retenir les malades au nombre de 11 (22 p. cent) qui présentent une hyperréticulocytose. Donc il existe un processus de régénération réticulocytaire chez 22 p. cent de nos malades.

Nombre de réticulocytes par mm ³	0 - 50.000	50 - 100.000	100.000	inconnus
Nombre de malades	10	8	11	27

Tableau n° IX : Les réticulocytes.

f) Les plaquettes :

Pour 51 des cas, on a observé : une thrombopénie chez 27 d'entre eux (48 p. cent) et un taux normal chez 24 (43 p. cent). Pour 10 p. cent des malades, nous ne disposons pas de cette donnée.

2°/ Médullogramme :La richesse de la moëlle osseuse :

Elle a été approximativement évaluée pour 29 cas. La moëlle osseuse de 10 malades (19 p. cent) s'est révélée d'une richesse importante. Elle est moyennement pourvue en éléments chez 13 malades soit, 24 p. cent. Enfin chez 6 d'entre eux (11 p. cent) elle est d'une densité peu importante; pour 27 malades nous n'avons pu disposer de ce renseignement.

Le tableau X montre la richesse de la moëlle, appréciée par les cytologistes en +, ++ et +++.

Ainsi, malgré l'absence de près de la moitié de nos observations qui limite la valeur de cette constatation, il semble pourtant qu'il faille considérer la richesse de la moëlle comme étant assez importante chez la majorité des malades

Nombre de malades	6	13	10
Nombre de malades en%	11	24	19
Richesse de la moëlle	+	++	+++

Tableau X : La richesse de la moëlle dans la leucémie lymphoïde chronique.

L'envahissement de la moëlle osseuse :

Cette donnée a été chiffrée dans 36 de nos observations; nous avons ainsi pu constater que chez 7 malades (13 p. cent) cet envahissement médullaire était inférieur à 80 p. cent. Par contre pour 29 malades (52 p. cent) on constate un taux supérieur à 80 p. cent. Pour 20 malades nous n'avons pu disposer de cette donnée. Le tableau n° XI montre ces données et l'on constate que sur les 36 observations recueillies disposant de ce renseignement un envahissement médullaire massif chez la majorité des malades.

Infiltration médullaire en %	Nombre de malades	Nombre de malades en %
< 80 %	7	12 %
> 80 %	29	5 %

Tableau n° XI : Envahissement de la moëlle osseuse au cours de leucémie lymphoïde chronique.

3°/ Bilan immunologique

Dans un nombre variable d'observations ont été étudiées ensemble ou séparément :

- l'hypersensibilité immédiate ou immunité humorale par l'évaluation du taux des immunoglobulines et de celui du complément identifié par son troisième chaînon qui est une Béta-1-C-globuline,
- l'immunité cellulaire ou hypersensibilité retardée explorée par la sensibilité cutanée à la tuberculine.

a) L'immunité cellulaire :

L'étude de l'épaisseur des arcs de précipitations des protéines sériques en immunoélectrophorèse permet d'apprécier le taux des IgG, IgA et IgM. 31 analyses immunoélectrophorétiques ont

été faites. Elles ont montré que :

- les IgG étaient normales dans 8 cas, abaissées chez 13 malades, augmentées dans 10 cas (16, 26 et 20 p. cent).
- les IgA étaient normales pour 12 malades, augmentées pour 6 autres et diminuées chez 10 d'entre eux (24, 12 et 20 p. cent).
- les IgM, quant à elles, étaient normales dans 16 cas, augmentées dans 5 et diminuées dans 5 autres cas (32, 10 et 10 p. cent).

Sur le tableau XII nous avons voulu représenter sous forme d'histogramme la diminution des IgG en fonction de leur augmentation de l'infiltration lymphocytaire sanguine.

Nous avons ainsi vu qu'à la plus grande augmentation lymphocytaire située entre 90 et 99 p. cent correspondait le plus grand nombre de malades présentant une diminution des IgG.

- le taux du complément sérique (C3) :

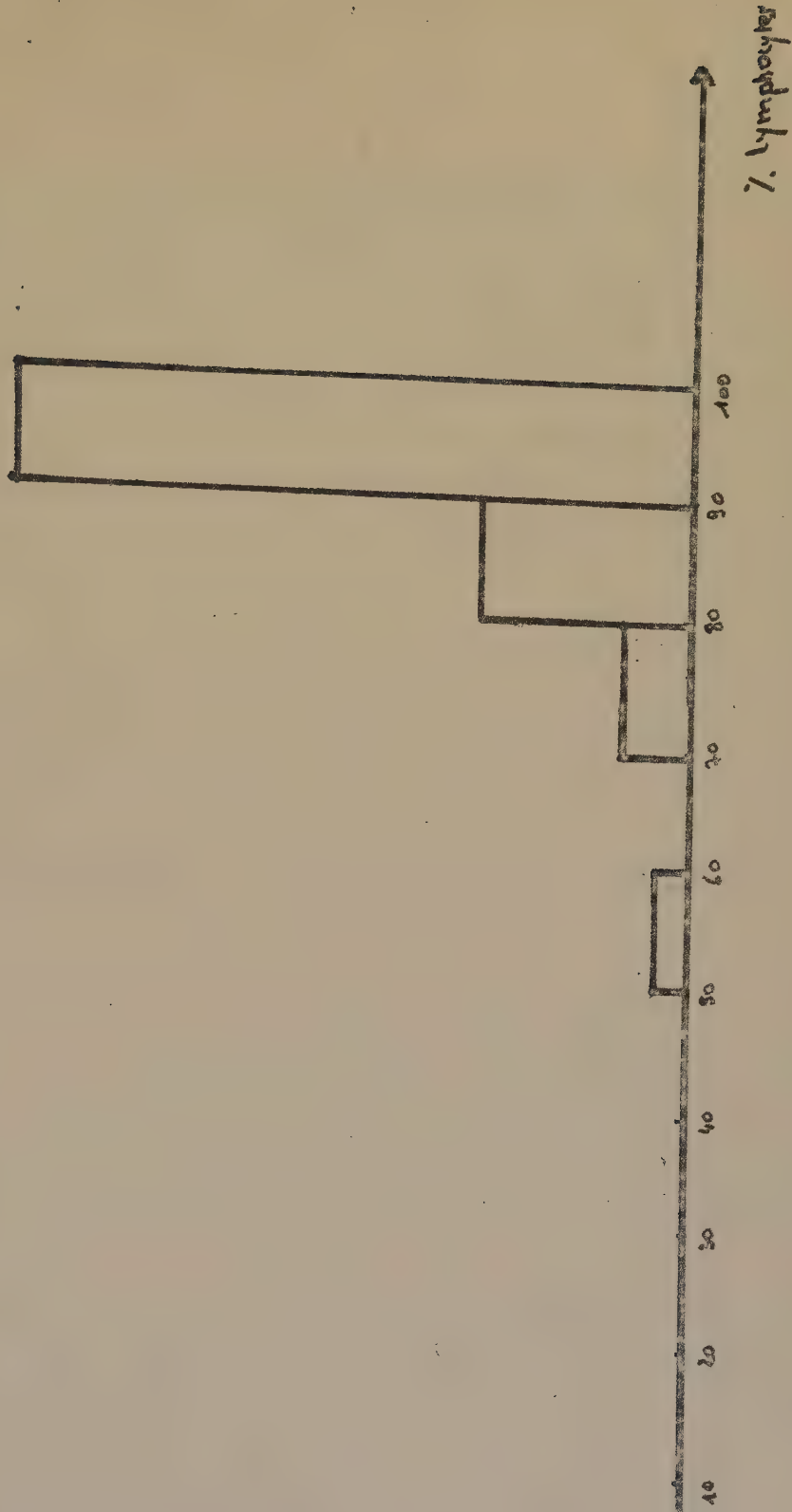
a été étudié dans 20 de nos observations soit 40 p. cent des malades. Nous avons ainsi constaté un taux normal pour 9 d'entre eux (18 p. cent), un taux augmenté pour 4 (8 p. cent) et diminué pour 7 autres (14 p. cent).

Pour 36 malades soit 60 p. cent cette donnée n'a pu être disponible. Il s'est donc avéré que la Béta-1-C-Globuline était perturbée, sur les 20 malades étudiés, dans la moitié des cas; elle restait sans modification aucune dans l'autre moitié.

b) Immunité cellulaire :

L'hypersensibilité retardée, explorée par la réaction cutanée à la tuberculine (cuti réaction ou intradermoréaction) a été vérifiée dans 44 de nos observations.

17
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



HISTOGRAMME : état immunologique

Nous avons ainsi constaté et ceci se retrouve dans le tableau XIII, que 32 de nos malades (64 p. cent avaient une réaction cutanée à la tuberculine positive et 12 autres (23 p. cent) une réaction négative; cette donnée n'a pu être vérifiée chez 12 malades (23 p. cent).

On remarque donc qu'il n'existe pas d'anergie tuberculinique au cours de la leucémie lymphoïde chronique puisque sur les 44 malades dont l'immunité cellulaire a été vérifiée, les 3 quarts présentent une allergie à la tuberculine.

Sensibilité cutanée à la tuberculine	Positive	Négative	Inconnue
Nombre de malades	32	12	12

Tableau n° XIII : Sensibilité cutanée à la tuberculine.

c) L'anémie hémolytique auto-immune :

Elle a été recherchée chez 33 malades (66 p. cent). Elle s'est révélée positive chez 7 de nos malades, et négative chez les 26 autres soit respectivement 14 et 52 p. cent. Cette donnée n'a pu être connue chez 23 malades, quand au test à l'antiglobuline de Coombs il s'est révélé positif dans deux cas et négatif dans 24 soit 4 et 48 p. cent.

- la présence d'autres anticorps ne s'est révélée concluante que chez 2 de nos malades parmi lesquelles on a retrouvé chez l'un d'eux des auto-anticorps chauds.

EVALUATION DE LA GRAVITE DE LA MALADIE

Celle ci sera donnée en fonction du délai de surveillance c'est-à-dire période pendant laquelle le malade est suivi et hospitalisé et également en fonction de son devenir c'est-à-dire si le malade est encore vivant et bien portant, décédé ou perdu de vue.

1°/ Délai de surveillance et devenir

Il nous faut également considérer si le malade a été ou non traité pendant cette période.

Ainsi avons nous constaté que parmi nos malades 19 (38 p. cent) ont présenté un état clinique **et** biologique grave ; parmi eux 5 (10 p. cent) n'ont pas reçu de traitement soit parce qu'ils sont sortis contre avis médical avant la mise en oeuvre du traitement spécifique soit que leur état ne leur permettait pas l'administration de ce traitement.

a) Selon le délai de surveillance :

L'état de gravité du malade a permis de constater que pour 54 cas (96 p. cent) ce délai variait de 3 mois à plus de 4 ans. 33 (66 p. cent) ont été suivis régulièrement pendant un délai inférieur à 3 mois, 5 (10 p. cent) de 6 à 12 mois, 4 (8 p. cent) et 4 autres (8 p. cent) pendant des périodes respectives de 2 et 3 années.

Signalons cependant le cas d'un malade qui a été suivi pendant plus de 4 ans. Nous voyons ainsi que plus de la moitié de ces malades est vue pendant une période assez courte et reviennent irrégulièrement aux visites de contrôle.

b) Quel est le devenir de ces malades ?

5 malades (10 p. cent) sont décédés après une période d'hospitalisation inférieure à 6 mois, 2 (4 p. cent) après un délai de 6 mois.

Parmi ces malades décédés nous avons constaté, c'est ce qui ressort du tableau n° XIV, que sur les malades décédés lors d'une période inférieure à 6 mois, il y avait 4 femmes.

- les malades suivis jusqu'à l'enquête et vivants bien portants: pour 54 cas soit 96 p. cent des observations, 15 (30 p. cent) malades sont restés vivants et suivis jusqu'à l'enquête. On constate également qu'il y a des disproportions de nombre entre les malades de sexe différent puisqu'on peut remarquer que sur ces 15 malades, 11 sont de sexe masculin et 4 de sexe féminin.

- les malades perdus de vue: forment malheureusement la plus grande partie de nos observations . Pour 54 cas, 34 (68 p. cent) sont perdus de vue dont 29 (58 p. cent de sexe masculin et 5 (10 p. cent de sexe féminin).

Il ressort ainsi du tableau XV que la majorité des malades soit 25 (50 p. cent) sont complètement perdus de vue et ne sont plus revus à la consultation dans les premiers mois qui ont suivi le dépistage de leur affection. Ce chiffre élevé proportionnellement à celui des malades décédés ou encore vivants ne permet pas de conclure sur le devenir de la totalité de nos malades.

Ils sont certes perdus de vue soit pour des raisons sociales et nous avons pu constater que ces malades étaient originaires de Wilgiate souvent fort éloignées du Centre Hospitalo-Universitaire d'Alger, soit qu'ils sont suivis par un médecin praticien proche de leur domicile.

Période de surveillance	Hommes	Femmes
< 2 mois		2
3 - 6 mois	1	2
6 - 12 mois	1	
1 - 2 ans	1	

Tableau n° XIV: Malades décédés.

Période de surveillance	Hommes	Femmes
< 1 mois	7	2
1 - 2 mois	7	1
2 - 3 mois	5	1
3 - 6 mois	2	
6 - mois	4	
1 - 2 ans	3	
2 - 4 ans	1	1
Total	29	5

Tableau n° XV: Malades perdus de vue.

3) Corrélations cliniques et biologiques.

2°/ Etudes de quelques corrélations : en fonction de l'extension des adénopathies.

Dans le tableau clinique de la leucémie lymphoïde chronique nous avons constaté que la prolifération ganglionnaire était un des signes les plus fréquents de la maladie. L'extension de ces adénopathies peut donc permettre, en fonction d'autres données biologiques de faire une évaluation de la gravité de la maladie.

Nous prendrons comme extension l'importance et le nombre des aires ganglionnaires où siège une hypertrophie ganglionnaire de même que nous utiliserons pour désigner cette extension 1 ou 2, équivalent à la prise bilatérale d'une ou deux aires ganglionnaires, lorsque plus de 3 ou 4 aires sont prises les adénopathies sont considérées comme disséminées.

Nous n'avons pu relever dans nos observations le nombre des adénopathies présentées pour chaque malade.

Pour 56 cas on a ainsi retrouvé 42 localisations cervicales uni ou bilatérales, 43 sièges axillaires d'adénopathies et 43 également pour les adénopathies inguinales.

Profondes, elles sont moins fréquentes comme il ressort de la littérature internationale puisque 14 malades ont présenté des adénopathies médiastinales dépistées par un simple examen radiographique, et encore plus rares dans leur localisation abdominale, la lymphographie radiologique ou isotopique les ayant révélées chez 4 de nos malades.

Nous n'avons observé aucune adénopathie chez seulement six d'entre eux. En outre leur siège indique que ces adénopathies se révèlent plus souvent disséminées au niveau de plusieurs aires ganglionnaires qu'isolément réparties.

- Evaluation de la gravité en fonction de l'état général du malade

Nous avons pu disposer dans tous nos cas de cette donnée. Elle permet ainsi de constater que l'état général du malade déclinait selon la plus grande dissémination des ganglions hypertrophiés. C'est ainsi que sur 31 cas présentant des adénopathies disséminées le tiers des malades gardait un bon état général. Cette proportion était également conservée chez les malades ayant des adénopathies localisées et que chez des malades n'ayant pas d'adénopathies 4 soit les 2/3 gardaient un bon état général. Le caractère régional ou disséminé des adénopathies ne semble pas lié à la gravité de la symptomatologie générale.

Adénopathies	EG Mauvais	EG Médiocres	EG Bon	Total
Absentes	0	2	4	6
1 ou 2	4	6	9	19
Disséminées	9	10	12	31
Total	13	18	25	56

Tableau n° XVI : Adénopathies et état général.

- l'extension des adénopathies agit elle sur l'anémie ?

Nous avons trouvé que sur les 56 malades de notre étude 50 p. cent avaient un hématoците inférieur à 20 p. cent et l'autre moitié un hématoците supérieur à 20 p. cent.

Parmi eux 13 malades porteurs d'adénopathies disséminées ont un hématoците supérieur à 20 p. cent et 20 d'entre eux inférieur à 20 p. cent. Ceux qui ne révèlent aucune adénopathie à l'examen clinique et radiologique soit 6 des malades ont tous un hématoците supérieur à 20 p. cent.

S'il y a égalité de malades ayant le même degré d'extension des adénopathies c'est-à-dire ceux présentant des adénopathies localisées entre ceux ayant un hématoците supérieur à 20 p. cent et ceux porteurs d'un hématoците inférieur à 20 p. cent, il n'en est pas de même comme on pourrait le croire pour les autres catégories de malades.

Ainsi le XVII montre que dans les 6 cas ne révélant aucune adénopathie, on ne trouvait aucun cas d'anémie grave.

Par contre sur 31 malades ayant des adénopathies disséminées 19 d'entre eux présentaient un degré d'anémie accentué. A l'extension des adénopathies semble donc correspondre une aggravation de l'anémie.

Adénopathies	Hématocrite		Total
	20 %	20 %	
Absentes	6	0	6
1 ou 2	10	9	19
Disséminées	12	19	33
Total	28	28	56

Tableau n° XVII : Adénopathies et anémie

- Extension des adénopathies et importance de la leucocytose.

Nous avons pu comparer ces données dans 55 des cas. Le tableau XVIII représente ces données, et l'on peut constater que les cas avec leucocytose basse ou "moyenne" (inférieure à 100.000/mm³) sont observés plus fréquemment parmi les malades sans adénopathies (5/6) ou n'ayant qu'une extension limitée à un ou deux territoires (11/18) que parmi les malades ayant les adénopathies disséminées (14/31).

Adénopathies	Absentes	1 ou 2	Disséminées	
20.000	1	2	5	
20 - 100.000	4	9	9	
100 - 200.000	1	3	6	
200 - 300.000		4	6	
300.000			5	
Inconnue		1		
Total	6	19	31	56

Tableau n° XVIII : Adénopathies et leucocytose.

- Extension des adénopathies et importance de la lymphocytose.

Nous avons pu comparer ces données dans 52 de nos cas. Nous avons pu constater comme on pouvait s'y attendre que l'importance de la lymphocytose était fonction de l'extension des adénopathies. C'est ainsi que 3 malades sur 6 n'ayant pas d'adénopathies avaient une lymphocytose inférieure à 80 p. cent alors que parmi les malades présentant des adénopathies disséminées 7 malades sur 30 avaient une lymphocytose inférieure à 80 p. cent il ressort également du tableau XIX que c'est la majorité des malades porteurs d'adénopathies quelque soit leur extension, au nombre de 40 qui présente une lymphocytose supérieure

à 80 p. cent et situé entre 90 et 99 p. cent.

Adénopathies	Absentes	1 ou 2	Disséminées	Total
≤ 50 %			1	
50 - 59 %		1		
60 - 69 %	3	1	4	
70 - 79 %		2	2	
80 - 89 %	1	3	6	
90 - 99 %	2	10	17	
Inconnues		2	1	
Total	6	19	31	56

Tableau n° XIX : Adénopathies et lymphocytose.

- Extension des adénopathies et plaquettes.

Cette donnée a pu être connue chez 51 malades. Pour ces 51 cas les plaquettes sont diminuées chez un plus grand nombre de malades n'ayant pas d'adénopathies ou présentant des adénopathies isolées ainsi parmi les 6 malades ne présentant pas d'adénopathies on relève une thrombopénie chez 4 d'entre eux et 2 soit le tiers ont un taux normal. Parmi les 30 malades présentant des adénopathies disséminées 16 ont un taux normal. La thrombopénie ne semble être à la mesure des adénopathies. C'est ce qui ressort du tableau XX puisque les 21 malades sans adénopathies ou avec adénopathies isolées présentent pour les deux tiers une thrombopénie.

Adénopathies	Plaquettes		Total
	Normales	Diminuées	
Absentes	2	4	6
1 ou 2	5	10	15
Disséminées	16	14	30
Inconnues			5
Total	23	28	56

Tableau n° XX: Adénopathies et plaquettes.

- Extension des adénopathies et infiltration médullaire.

Nous avons pu comparer ces données dans 36 cas. 7 ont une infiltration médullaire inférieure à 80 p. cent; 3 d'entre eux ne présentent aucune adénopathie à l'examen clinique. 23 révèlent une infiltration située entre 80 et 95 p. cent; 9 ont une intumescence ganglionnaire modérée, ou nulle; 6 malades ont une infiltration supérieure à 95 % : aucun d'entre eux n'appartient au groupe des malades pauciganglionnaires.

Il ne semble pas y avoir de proportionnalité entre l'extension des adénopathies et celle de l'infiltration médullaire. Cependant, le découpage en "classes" plus nombreuses d'infiltration médullaire, tel que nous l'avons représenté sur le tableau XXI, montre une tendance dans ce sens •

Adénopathies	60 - 69	70 - 79	80 - 89	90 - 99	Total
Absentes	1	2		3	6
1 ou 2	1	3	4	2	10
Disséminées			8	12	20
Inconnues					20
Total	2	5	12	17	56

Tbleau n° XXI : Adénopathies et infiltration médullaire.

- Extension des adénopathies et anémie hémolytique auto-immune.

Ces différentes données ont pu être connues dans 39 de nos observations. Nous avons également constaté dans notre étude analytique l'existence de 7 cas d'anémie hémolytique auto-immune. Il s'est avéré que tous les malades porteurs d'anémie hémolytique avaient dans leur tableau clinique une extension importante et proliférative des ganglions.

Le tableau XXII montre en effet que sur 4 malades n'ayant aucune adénopathie il n'existait aucun cas d'anémie hémolytique; par contre sur 35 malades porteurs d'adénopathies, 28 n'ont pas de tableau clinique et biologique et 7 sont porteurs de cette tare c'est-à-dire le quart des malades.

Adénopathies	Anémie hémolytique auto-immune			Total
	trouvée	non trouvée	inconnues	
Absentes	0	4	2	6
1 ou 2	3	2	14	19
Disséminées	4	26	1	31
Total	7	32	17	56

Tableau XXII: Adénopathies et anémie hémolytique auto-immune.

- Extension des adénopathies et immunoglobulines :

31 observations sur les 56 nous ont permis d'étudier cette corrélation clinicobiologique. Nous avons ainsi pu constater que 4 des malades gardaient une immunité humorale normale, 6 avaient une perturbation dans le sens de l'augmentation des immunoglobulines, 6 autres une diminution et que 15 malades avaient des variations discordantes dont 12 avec diminution de 2 immunoglobulines. C'est ainsi que l'extension ganglionnaire devenant prépondérante, les perturbations des immunoglobulines allaient en s'accroissant.

Par contre, l'étude des IgG faite sur ces 31 observations a montré que sur 19 malades porteurs d'adénopathies disséminées on retrouvait une augmentation des IgG chez plus de la moitié d'entre eux. Les malades porteurs d'adénopathies isolées ou n'en présentant pas du tout avaient tendance à accuser une nette diminution des IgG : c'est ce qui ressort des tableaux XXIII et XXIV.

Adénopathies	Ig normales	Ig diminuées	Ig augmentées	Variations discordantes	Total
Absentes	0	2	1	2	5
1 ou 2	1	3	0	4	8
Disséminées	3	1	5	9	18
Inconnues					25
Total	4	6	6	15	56

Tableau n° XXIII : Adénopathies et immuno-globulines.

Nous reportons le nombre des variations inconnues selon la localisation des adénopathies en détail sur le tableau suivant.

Adénopathies	IgG normales	IgG diminuées	IgG augmentées	Inconnues	Total
Absentes	1	2	1	2	6
1 ou 2	2	6	0	11	19
Disséminées	6	2	11	12	31
Total	9	10	12	25	56

Tableau n° XXIV: Adénopathies et IgG.

- Extension ganglionnaire et sensibilité cutanée à la tuberculine.

Nous avons pu relever cette donnée chez 44 malades. Nous avons ainsi pu constater qu'il n'y a pas de corrélation apparente entre la négativation des réactions tuberculiniques et l'extension des adénopathies.

Adénopathies	Positive	Négative	Inconnues	Total
Absentes	4	2	0	6
1 ou 2	10	6	3	19
Disséminées	18	4	9	31
Total	32	12	12	56

Tableau n° XXV : Adénopathies et sensibilité cutanée à la tuberculine.

3°/ Etude de corrélations immunobiologiques:

- Infiltration lymphocytaire et IgG :

Cette étude de l'infiltration lymphocytaire en fonction des IgG uniquement a pu être connue chez 31 malades.

Parmi eux 11 avaient un taux d'IgG diminué , 10 un taux normal et 9 un taux d'IgG augmenté. ∴.

Le tableau XXVI montre en fait que si la diminution des IgG était la plus fréquente, ce sont surtout des malades qui avaient une infiltration lymphocytaire importante. Sur 11 malades ayant un taux d'IgG diminué 9 (soit les 4/5) avaient une infiltration supérieure à 80 p. cent et 2 inférieure à 80 p. cent; alors que sur 19 malades ayant un taux normal ou augmenté, la répartition est respectivement de 12 (soit environ les 2/3). La différence constatée entre les deux groupes est somme toute assez faible.

IgG	Normales	Augmentées	Diminuées	Inconnues	Total
< 70 %	2	1	1		4
70 à 79 %	1	3	1		5
80 à 89 %	4	2	3		9
90 à 99 %	2	4	6		12
Total	9	10	11	26	56

Tableau XXVI : Infiltration lymphocytaire et IgG.

- Infiltration lymphocytaire et sensibilité cutanée à la tuberculine :

Cette donnée pour sa part a été connue dans 42 cas; 30 avaient une réaction positive et 12 une réaction négative à la tuberculine.

Le tableau XXVII révèle en effet que sur les 30 premiers malades 24 ont une infiltration lymphocytaire supérieure à 80 p. cent et 6, inférieure à 80 p. cent.

Elle était négative dans 12 cas parmi lesquels 10 avaient une infiltration lymphocytaire supérieure à 80 p. cent et 2 une infiltration inférieure à 80 p. cent.

Nous relevons ainsi un pourcentage identique dans les deux réactions, ce qui ne peut faire juger de la relation entre l'infiltration lymphocytaire et l'hypersensibilité retardée.

Le tableau XXVIII indique ces corrélations.

Sensibilité cutanée à la tuberculine	Positive	Négative	Inconnues	Total
70 %	4	2		6
70 à 79 %	2			2
80 à 89 %	6	2		8
90 à 99 %	18	8		26
Total	30	12	14	56

Tableau n° XXVIII : Infiltration lymphocytaire et sensibilité cutanée à la tuberculine.

- Infiltration lymphocytaire et anémie hémolytique :

S'il nous a été permis de connaître ces données chez 30 de nos malades, nous avons ainsi pu constater que les seules cas de malades présentant une anémie hémolytique auto-immune étaient accompagnés d'une infiltration lymphocytaire importante.

Les 6 malades ayant une anémie hémolytique avaient une infiltration lymphocytaire située entre 90 et 99 p. cent.

Il semble bien que les désordres auto-immuns soient en relation avec l'importance de l'infiltration lymphocytaire.

- Infiltration lymphocytaire et taux du complément sérique :

Nous avons pu connaître ces données chez 15 malades. La lecture du tableau XXIX fait ressortir une diminution du taux du complément sérique chez près de la moitié des malades (5/12) ayant une infiltration lymphocytaire médullaire supérieure à 80 p. cent; mais le nombre de malades ayant une infiltration médullaire inférieure à 80 p. cent est trop faible pour se prêter à une comparaison valable.

Taux du Complément Sérique (Béta-1-C- globuline)	Augmenté.	Normal.	Diminué	Total
< 69 %	1	2	0	3
70 - 89 %	0	1	1	2
90 - 99 %	2	4	4	10
Inconnus				41
Total	3	7	5	56

Tableau n° XXIX : Infiltration lymphocytaire et taux du complément sérique.

Age du malade et gravité:

Cette donnée est connue dans toutes nos observations. Nous avons voulu étudier cette gravité pour voir s'il était possible d'établir un pronostic des leucémies lymphoïdes chroniques en fonction de l'état général du malade, de ses signes clinicobiologiques et d'éventuelles complications survenues lors de l'évolution de la maladie.

Nous avons ainsi partagé en différentes tranches d'âge de malades. Aussi avons nous constaté que chez les malades âgés de 20 à 60 ans et qui représentent 45 p. cent de l'ensemble de nos malades, on retrouvait dans 21 cas des adénopathies multiples, dans 10 cas un état général déficient, 3 fois des localisations extra-ganglionnaires, 21 présentant une hyperleucocytose et 19 de nos malades ont présenté une complication infectieuse, urinaire ou aplasique. Tandis que l'anémie se retrouvait chez 15 de ces malades, seul, 2 malades ont fait une anémie hémolytique auto-immune.

Dans une tranche de malades âgés de plus de 60 ans et au nombre de 31 représentant 55 p. cent de nos observations nous avons remarqué que 16 parmi eux présentaient un état général déficient, 26 d'entre eux avaient des adénopathies multiples et 2 présentaient une localisation hépatique, nous avons en outre remarqué que 23 de nos malades avaient une hyperleucocytose dont 15 au dessus de 100.000. En outre 26 complications ont émaillé le tableau clinique de ces malades. 24 malades avaient une anémie hémolytique auto-immune.

	Nombre de cas	ggs	Signes généraux	Complications	Anémies	autres localisa- tions	AHAI	Hyper- Leucocytose 100.000
20 à 49 ans	9	9	5	6	7	1(foie)	0	3
50 à 59 ans	16	12	5	13	8	2(foie)	2	5
60 à 69 ans	22	19	13	19	19	1(vesti- bulite + paralysie récuren- tielle).	4	16
70 ans et +	9	7	3	7	5	1(foie)	1	9

Tableau n° XXXI : Age des malades et gravité.

La lecture de ce tableau fait ressortir que deux groupes de malades, ceux qui ont moins de 60 ans et ceux qui ont plus de 60 ans, s'opposent :

- par les caractères de la diffusion anatomique:

l'intumescence ganglionnaire paraît plus fréquente dans le premier groupe, les localisations extra-ganglionnaires paraissent plus fréquentes dans le second.

- par les conséquences de l'affection : la symptomatologie générale, la déglobulisation, l'hyperleucocytose, une anémie hémolytique auto-immune, sont plus fréquentes dans le second groupe.

Par contre, le nombre de complications paraît le même dans les deux groupes.

TROISIEME PARTIE

PROBLEMES POSES PAR LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE EN ALGERIE

1. Sur le plan étiologique

On aura noté la forte prédominance masculine dans notre série, puisque le sex ratio est supérieur à 3. Cette caractéristique ne se retrouve dans aucune des séries que nous avons consultées, à l'exception de l'une d'entre elles (cf page 5). Il avait déjà été noté une prédominance des leucémies aiguës chez les sujets du sexe masculin (Benlatrache, 1969). Nous n'avons pas d'explication à fournir pour ce fait.

L'âge des sujets ne présente pas de caractères particuliers. On sait que la leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies chez les sujets âgés (NORCROSS) et que, bien que des cas aient pu être décrits chez l'enfant (CASEY), ils sont très discutés. Notre série ne fait pas exception à la règle.

Plus étonnant est le fait que, de 1963 à 1970, nous n'ayons recueilli que 56 cas de cette affection. Durant la même période, 182 cas de leucémie myéloïde chronique ont été observés. La plus grande fréquence des formes granulocytaires est un fait déjà remarqué en Algérie, à propos des leucémies aiguës (Benlatrache, 1969), à tous les âges. On peut rapprocher sur ce point l'Algérie à l'extrême-orient, puisqu'on sait que les leucémies lymphoïdes y sont fort rares. Cependant il faut tenir compte de la structure d'âges de la population algérienne.

Cette série de cas est trop courte pour que des notions épidémiologiques puissent en être dégagées. On notera cependant que plus de la moitié des cas que nous avons observé viennent de l'est du pays, les wilayates de Tizi-Ouzou, Sétif, Constantine, Annaba et les Aurès totalisant 61 p. cent de nos cas. Le fait que la wilaya d'Alger s'inscrive en quatrième position seulement, alors que c'est la plus peuplée et que le service d'hôpital où ces observations ont été recueillies y est implanté, est particulièrement remarquable. Une enquête menée de concert dans les trois centres hospitaliers et universitaires du pays devrait pouvoir montrer si cette notion est fortuite ou constante.

2. Sur le plan clinique

Il n'apparaît pas de particularités notables sur ce plan. Le tableau habituel avec son asthénie, ses adénopathies généralisées et symétriques est le plus fréquemment rencontré (31 cas sur 56) encore que les adénopathies puissent dans d'autres cas intéresser que peu de territoires lymphatiques (19 cas).

Quelques aspects méritent sans doute d'être isolés.

1°) les formes médullaires pures - assez mal nommées du reste, puisque leur définition est hématologique et non pas seulement médullaire. Pour l'école de Jean BERNARD (J.D. RAIN, 1971) les critères en sont les suivants : absence d'adénomégalias superficielles et d'hépatosplénomégalie; absence d'adénopathies médiastinales et lymphographie normale; lymphocytose sanguine chronique supérieure à 5000/mm³; lymphocytose médullaire supérieure à 20% dans une moëlle riche. OLMER et ses collaborateurs, qui ont insisté sur cette forme initialement décrite par AUBERTIN, font moins de cas de la lymphographie, faisant remarquer que même s'il existait des adénomégalias sous diaphragmatiques notables dans ces formes, le tableau clinique n'en serait pas moins très différent de celui d'une leucémie lymphoïde chronique classique. L'intérêt de ces cas tient pour ces deux auteurs à leur

fréquence (près de 10%) et à leur quiétude relative, qui a conduit 10 des 17 malades d'OLMER à ne pas se faire suivre (OLMER, 1971). Nous avons 6 malades entrant dans cette catégorie, ce qui correspond à la proportion citée plus haut.

2°) Les formes cutanées

La fréquence absolue des localisations cutanées au cours de la leucémie lymphoïde chronique est difficile à apprécier. Une statistique importante par le nombre est celle des auteurs lyonnais qui pouvaient faire état en 1971 de 44 déterminations cutanées chez 430 leucémies lymphoïdes chroniques, soit 10%. Avec 4 cas, la fréquence que nous observons est nettement inférieure, tout au moins faut-il noter que ces quatre malades avaient leurs localisations cutanées au moment du diagnostic, ce qui serait selon ces mêmes auteurs de meilleur pronostic que lorsque ces mêmes localisations apparaissent en cours d'évolution : au bout de 5 ans de surveillance, la survie est de 47 p. cent des cas pour celles-là et de 36.3 p. cent des cas pour celles-ci, cette notion, déjà évoquée par DE GRACIANSKY, bien que controversée par des études plus anciennes telles que celle de BEEK (1948), est donc à retenir - mais nous n'avons pas eu à la vérifier pratiquement.

3°) Les associations morbides

Deux faits nous paraissent à retenir de notre série : la fréquence très faible de l'association cancer - leucémie lymphoïde chronique - 2 cas sur 56 - alors que COEUR et ses collaborateurs pouvaient en 1970 faire état de 27 observations sur une série de 365 malades, la présence dans notre série de trois malades atteints d'affections thyroïdiennes, dans lesquelles une part immunologique est, on le sait, discutée.

3. Sur le plan biologique

La fréquence de l'anémie dans notre série (28/56 cas) se situe dans la marge indiquée par la plupart des auteurs. On notera que bien que plus de la moitié de nos malades soient anémiés, la plupart ont une densité cellulaire normale ou importante à l'examen du frottis médullaire (23 sur 29 frottis examinés). On peut en déduire que le mécanisme de cette anémie n'est vraisemblablement pas une insuffisance médullaire dans tous les cas si même une erythroplastopénie modérée peut être évoquée dans 6. Nous avons observé 11 fois une hyperréticulose franche, témoignant sans doute d'une hyperhémolyse. La question peut être posée du mécanisme de cette hyperhémolyse. Si dans 4 cas la preuve a été établie d'un mécanisme auto immunitaire, il n'en est pas de même dans les autres cas d'anémie, avec ou sans hyperréticulocytose. Un "hypersplénisme", sur la fréquence duquel insistaient récemment C. DRESCH et Y. NAJEAN est possible, mais certainement pas dans tous les cas puisqu'un tiers de nos malades n'ont pas de splénomégalie notable. Une hyperhémolyse modérée, une hypervolémie plasmatique, ces deux mécanismes sur lesquels insistait B. DREYFUS voici plus de dix ans, sont peut être en cause.

La lymphocytose sanguine et médullaire font partie de la définition de l'affection. Relevons seulement qu'elle est ordinairement très importante, dépassant 80 p. cent des éléments nucléés, ce qui ne laisse guère de place à la discussion nosologique. Il s'est agi pratiquement toujours de petits lymphocytes.

Les troubles de l'immunité occupent, on le sait, une place importante dans la leucémie lymphoïde chronique. Une diminution globale des immunoglobulines IgG a été observée dans 13 des 31 cas explorés :

cette proportion qui nous paraissait faible en égard à la diminution quasi constante des Ig affirmée dans les revues générales, et qui l'est en effet par rapport à certaines séries (HOMBERG), est comparable à celle observée dans d'autres (BERNADOU observe 13 diminutions sur 29 cas recueillis à Paris). Cette diminution du taux des Ig s'accompagne de l'apparition d'anticorps anormaux, anti-érythrocytaires en particulier.

A l'opposé de ces perturbations humorales, il est coutumier d'affirmer l'intégrité de l'immunité de type cellulaire dans la leucémie lymphoïde chronique. Ce qui l'oppose à d'autres maladies lymphoprolifératives comme la maladie de Hodgkin. Ce type d'immunité peut être exploré de différentes façons : réactions cutanées à la tuberculine, à différents antigènes naturels (streptokinase, eidermophytose, trichophyton) ou artificiels (DNCB), test de transformation des lymphocytes in vitro (TTL). Le défaut de réactivité des lymphocytes leucémiques est mis en évidence par le TTL : il a pu faire écrire à DAMESHEK que la leucémie lymphoïde chronique n'était pas une maladie proliférative, mais une accumulation de lymphocytes incompetents. Cependant, en pratique clinique il semble que l>IDR tuberculinique soit la méthode la plus intéressante puisque la plus récemment perturbée (BERNADOU 1971) : le quart des malades que nous avons explorés avaient une diminution de leur réactivité cutanée à la tuberculine.

Il est à noter que si nous avons observé une sorte de parallélisme entre l'importance de l'infiltration médullaire par les lymphocytes et la faiblesse du taux des IgG, ce même parallélisme ne se retrouve pas avec les perturbations du taux du complément ni avec

celles de la réactivité cutanée à la tuberculine. Dans la mesure où l'accumulation de lymphocytes dans la moëlle osseuse est progressive dans le temps, cette constatation peut avoir un certain intérêt pratique. Une diminution des Ig sériques indiquerait alors que l'évolution de la maladie est déjà assez longue, alors qu'un taux normal indiquerait une forme plus jeune.

Nous avons essayé d'établir les corrélations possibles entre les données biologiques et les données cliniques, en prenant l'extension des adénopathies comme point de référence. Il semble bien que cette corrélation soit positive en ce qui concerne l'anémie, l'hyperleucocytose et l'hyperlymphocytose, l'existence d'une auto-immunité et la diminution des Ig. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'extension des adénopathies et la négativation des épreuves tuberculiniques. Cette constatation confirme celle exposée dans le paragraphe ci-dessus: la perturbation de l'immunité retardée est indépendante du stade évolutif.

4°) Sur l'évolution et le pronostic

Cette partie de notre étude montre combien la surveillance des malades laisse à désirer dans les conditions où nous travaillons : 8 malades seulement ont pu être suivis plus de deux ans, 15 au total étaient suivis au moment de la clôture de l'enquête (été 1970) et 5 étaient décédés. Plus de la moitié des malades avaient donc échappé à tout contrôle médical. Ce fait est probablement en rapport avec le caractère assez lâche du quadrillage sanitaire en Algérie - et surtout avec le renouvellement assez fréquent de ce cours médical, qui fait que les malades ne sont guère suivis, ou pas longtemps, lorsqu'ils sont atteints d'affections chroniques. Selon notre opinion, ces faits conditionnent le pronostic des malades autant que la gravité de la

maladie elle-même. Cependant, on pourrait nous objecter que les formes paisibles, sans grands inconvénients pour le malade, n'incitent pas le malade à la persévérance dans les consultations hospitalières (remarque déjà faite par OLMER à propos des formes médullaires pures); dans cette hypothèse, le grand nombre de malades perdus de vue serait un signe de la béginité relative mais habituelle de l'affection. Mais l'expérience des hémorathies malignes aiguës, où le quart des malades est perdu de vue après le début de la rémission (TANNDUS, 1972) nous incite à penser que les conditions socio-économiques sont cependant les plus importantes.

Cette notion comporte un corollaire pratique : la nécessité, pour être efficace sur le plan thérapeutique, d'être organisé sur le plan médico-social. On sait que l'efficacité du traitement sur la prolongation de la vie est très discutée, la plupart des auteurs avec BOGGS (1966), ESPOSITO (1967), GREEN (1965), SILVER (1969) estiment qu'elle est nulle; de rares observations de rémissions spontanées très longues sont connues (CHERVENICK, BOGGS et WINTROBE). Mais pour GERHARTZ (1967) l'espérance de vie des malades traités est deux fois plus longue que celle des malades non traités. Nous ne pourrions fonder raisonnablement notre opinion que si les conditions médico-sociales du traitement étaient satisfaisantes.

CONCLUSION

C O N C L U S I O N S

1. Les dossiers de 56 malades atteints de leucémie lymphoïde chronique, recueillis à la Clinique Hematologique d'Alger entre 1963 et 1970, sont étudiés.
2. La fréquence de l'affection est relativement faible, ce qui peut être en rapport avec la structure d'âge de la population algérienne, ou bien avec la plus grande fréquence des hémopathies malignes granulocytaires en Algérie.
3. Plus de la moitié des cas proviennent de l'est du pays où réside le tiers de la population. Ce fait ne semble pas en rapport avec les conditions d'hospitalisation des malades à Alger.
4. Cette série comporte 3 hommes pour 1 femme, proportion plus élevée que ce qui est décrit dans d'autre pays.
5. Les caractères de l'affection ne semblent pas offrir de particularités notables. On retrouve en effet comme en Europe une sévérité plus grande après 60 ans; une anémie habituelle que n'explique pas l'infiltration médullaire ; des troubles de l'immunité humorale qui paraissent précoces dans 40 p. cent des cas avec une proportion notable d'hyperhémolyse de mécanisme auto-immunitaire ou autre, alors que les troubles de l'immunité retardée semblent sans rapport avec l'évolution de l'affection. Seules paraissent assez faibles dans cette série l'incidence des déterminations cutanées et l'association d'affections cancéreuses.
6. Un problème majeur est posé par la surveillance des malades : les trois quart d'entre eux ont été perdus de vue. Plus que la notion d'une relative bénignité de l'affection, celle de la nécessité d'un effort sur le plan médico social s'en dégage.

E R R A T U M

Les pourcentages indiqués dans notre deuxième partie ont été calculés en fonction du nombre total des malades.

Nous donnons ci-dessous ceux, en fonction du nombre de données trouvées dans chaque paramètre:

Page 41:

Hémorragies cutanées (7 cas soit 54 p. cent).

" muqueuses (6 " " 46 p. cent).

Page 44:

Erythrocytes : Hématocrite **inférieur** à 20 p. cent

(18 " " 64 p. cent).

(6 " " 22 p. cent).

(4 " " 14 p. cent).

Hématocrite **supérieur** à 20 p. cent

(20 " " 72 p. cent).

(8 " " 28 p. cent).

Page 46 :

Polynucléaires (44 " " 84 p. cent).

(9 " " 16 p. cent).

Page 47 :

(39 " " 73 p. cent).

(14 " " 26 p. cent).

Réticulocytes :

(10 " " 34 p. cent).

(8 " " 27 p. cent).

(11 " " 37 p. cent).

Page 48 :

Plaquettes (27 " " 53 p. cent).

(24 " " 47 p. cent).

Médullogramme : (10 cas soit 34 p. cent).
 (13 " " 44 p. cent).
 (11 " " 37 p. cent).

Page 49 :

Moëlle osseuse : (7 " " 19 p. cent).
 (29 " " 80 p. cent).

Page 50 :

IgG : (8 " " 25 p. cent).
 (13 " " 42 p. cent).
 (10 " " 32 p. cent).
 IgA : (12 " " 38 p. cent).
 (6 " " 14 p. cent).
 (10 " " 32 p. cent).
 IgM : (16 " " 51 p. cent).
 (5 " " 16 p. cent).
 (5 " " 16 p. cent).

Taux du complément sérique :

(9 " " 49 p. cent).
 (4 " " 20 p. cent).
 (7 " " 35 p. cent).

Page 52 :

sensibilité cutanée à la tuberculine:

(32 " " 73 p. cent).
 (12 " " 27 p. cent).

anémie hémolytique auto-immune :

(7 " " 22 p. cent).
 (26 " " 78 p. cent).

Test de Coombs : (2 " " 6 p. cent).
 (24 " " 92 p. cent).

BIBLIOGRAPHIE
=====

=====!
! B I B L I O G R A P H I E !
!=====!

1. AUSUBEL, H., LEVINE, M.L. and SHAPIRO, L.
Leukemia cutis manuum
N.Y. St. J. Med., 1970, 70, 2835
2. BEEK, C.H.
Skin manifestations associated with
lymphatic leukemia (289 cases)
Dermatologica, 1948, 96, 350
3. BENLATRACHE Kh.
Contribution à l'étude des leucémies aiguës
en Algérie
Thèse, Alger, 1969
4. BERGER, R. PARMENTIER, C.
Leucémie lymphoïde chronique et chromosomes
Nlle Rev. Fr. Hem. 11. 261 - Mars - Avril 1971
5. BERNARDET. DAMBRIN
Contribution à l'étude de la leucose
lymphoïde chronique : a propos de 90
observations de la Clinique Médicale
Thèse Médecine - Toulouse, 1965,
6. BERNADOU, A., NATINI, M.T., BLANC, CM., SMADJA, R.
et BROUSSIER, J.
L'immunité primaire dans la leucémie
lymphoïde chronique (étude de 61 cas)
Nlle Rev. Fr. Hem. 11 . 470. 1971.
7. BETOULIERES, P., LEMARQUE, J.L. et PUJOL, H.,
Intérêt de la thérapie endolymphatique
par le lipiodol radioactif dans les
hémopathies malignes.
Presse Med. 73. 31. 1797. Juin 1965
8. BOGGS, D.R., SOFFERMANN, S.A., WINTROBE, M.M.
a, d CARTWRIGHT, G.E.
Factors influencing the duration of survival
of patients with chronic lymphocytic leukemia
Amer. J. Med. 1966, 40, 243

9. BOUSSER, J. et CHRISTOL, D.
Manifestations abdominales de la leucose
lymphoïde chronique
Gazette Med France 68. 1803. Juillet 1961
10. BRODY, J.L. et BEIZER, L.H.
Annals of Int. Med. Juin 1966
Vol. 64. n° 6. 1237 - 1245
11. BRYON, P.A., FIERE, D. et REVOL, P.
Histologie quantitative et ultrastructures
des localisations médullaires des hémopathies
lymphoïdes chroniques: corrélations entre
réticuline et polymorphisme lymphocytaire
Nlle Rev. Fr. Hema. 11. 3. 408. 1971
12. AWWAD, H.K., BADEEB, A.D., MASSOUD, G.E.
and SALAH, M.
The effect of splenic X- irradiation on
the ferrokinetic of chronic leukemia
with a clinical study
Blood 1967, 29, 242
13. CASEY, T.P.
Chronic lymphocytic leukemia in a child
presenting at the age of two years and
eight months
Aust. Ann. Med. 1968, 17, 70
14. CASSI, E., VISCA, U., BOMBARA, R. et coll.
Alcuni aspetti della leucemia
lymphatica nell'eta geriatrica
Heamatologica 1969, 54, 329
15. CATOVSKY, D., and GALTON, D.A.G.
Myelomonocytic Leukemia supervening
on chronic lymphocytic leukemia
Lancet, 1971, i (7697), 478.

16. CAZAL, P.,
Conception changeante de la
leucémie lymphoïde chronique
Rev. Prat, 11, II, Juin 1967
17. CAZAL, P. IZARN, P.
Leucose lymphoïde chronique ou lymphose
chronique
EMC sang 13012, A 10
18. CHERVENICK, P.A. BOGGS, D.R and Wintrobe, M.M.
Spontaneous remission in a chronic
lymphocytic leukemia
Ann. Int. Med., 1967, 67, 1239
19. COEUR, P., BOISSEL, J.P., RENDER, G.
Quelques éléments pronostics au cours
de la leucémie lymphoïde chronique
(exploitation statistique de 365 observa-
tions des services du Pr. CROIZAT et B. REVOL
Monographie d'Hématologie clinique et
biologique II acquisitions récentes en
Hématologie 1970, S.I.M.E.P.ed. Lyon 6376.
20. COEUR, P., MOREL, P. et GENTILHOMME, O.
L'association "cancer - leucémie lymphoïde
chronique", (A propos de 25 observations
extraites d'une statistique de 365
leucémies lymphoïdes chroniques et d'une
revue des cas de la littérature.
Semaine Hôp. N° 12 - 791 - Mars 1970.
21. COEUR, P., GENTILHOMME, O., MOREL, P., GERMAIN, D.
Valeur pronostique de l'Hemogramme et du
myélogramme initial dans la leucémie lymphoïde
chronique (Etude statistique de 310 obser-
vations par la méthode actuelle).
Nlle Rev. Fr. Hema. - 1970. 10.566.
22. COEUR, P., MOREL, P., GERMAIN, D., REVOL, L.
Normalisation du myélogramme au cours de
la leucémie lymphoïde chronique
(à propos de six observations de
"prétendues" rémissions).
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 1970, 10, 559

23. COEUR, P., REVOL, L., VIALA, J.J., et CROIZAT, P.
Considérations statistiques sur l'atteinte
ou l'intégrité des organes hématopoïétiques
(moëlle, ganglions, rate, foie) au cours
de la leucémie lymphoïde chronique.
(A propos de l'étude de 365 observations
personnelles).
Sem. Hôp. n° 37-38 2171, 1971
24. COHEN, S.M. and WAXMAN, S.
Myasthenia gravis, chronic lymphocytic leukemia
and autoimmune hemolytic anemia. "A spectrum
of thymic abnormalities"?
Arch. Intern. Med. 1967, 120, 717
25. CRONKITE, E.P.
Extracorporeal irradiation of the blood
and lymph in the treatment of leukemia
and for immunosuppression
Ann. Intern. Med. 1967, 67, 415.
26. DAMESHEK, M.D., GUNZ, F.
Répartition, âge, sexe et hérédité
dans les leucémies lymphoïdes chroniques
leukemia, IV, 35, 36, 39, 40, 67, 1964
27. DRESEH, C., NAJEAN, Y., RAIN, J.D., ROBIGO, A.
A propos de l'anémie des leucémies
lymphoïdes chroniques (Résultats de
35 explorations isotopiques).
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 434, 1971.
28. DESPREZ-CURELY, J.P., RAIN, J.D., TRISTANT, H.
Intérêt de la lymphographie dans la
leucémie lymphoïde chronique.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 452, 1971.
29. DIEBOLD, J., ZITOUN, R., FINE, J.M. et BOUSSER
Syndrome lymphoprolifératifs avec
productions de macroglobuline IgM
purement intracellulaire.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 429, 1971.

30. DUHAMEL, G., NAJMAN, A. et ANDRE, R.
Interprétation d'une myélofibrose d'un
syndrome myéloprolifératif.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 420, 1971.
31. DREYFUS, B., LE BELLOC'H-COMBRISSE, A., MALASSENET, R.
et JACOB, S.
sur l'anémie des leucémies lymphoïdes
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 1, 771, 1961
32. DREYFUS, B.
Complications évolutives de la leucémie
et leur traitement .
Vie. Med. 42, 1961.
33. EGELUND-CHRISTENSEN, B.
Effects of an enlarged splenic
erythrocyte pool in chronic lymphocytic
leukemia.
Mechanism of erythrocyte sequestration in
the spleen and liver.
Scand. J. Haemat. 8, 92, 1971.
34. ESPOSITO, S., CHERIE LIGNERE, E.L., ROBUSTELLI DELLA
CUNA, G. i BONFATTI, A.
Asservazioni Sulla terapia della malattia
leucemica con daunomicina
Haematologica, 67, 959, 1967
35. FAYOLLE, J., COEUR, P. BRYON, A.P., GENTILHOMME, O.
et MOREL, P.
Valeur pronostique de l'atteinte de la
peau au cours de la leucémie lymphoïde
chronique (à propos de 44 cas d'atteinte
cutanée tirée d'une statistique personnelle
de 430 LLC)
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 462, 1971
36. FINCH, S.C., HOSHINO, T., ITOGA, T. et coll.
Chronic lymphocytic leukemia in
Hiroshima and Nagasaki, Japan.
Blood, 33, 79, 1969.

37. FLANDRIN, G. HUREZ, D., PREUD'HOMME, J.L., BINET, J.L.,
SELIGMANN, M.
Leucémie lymphoïde chronique à cristaux avec
macroglobuline monoclonale intracellulaire
non excrétée.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 422, 1971.
38. GERHARTZ, H.
Chemotherapie der chronischen lymphozyten
leukämia
Med. Klin. 2, 1237, 1967.
39. GENTILHOMME, O., CHARRIN, Ch., MANEL et GERMAIN, D.
Cytologie de la moëlle osseuse dans la
leucémie lymphoïde chronique.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 401, 1971.
40. GIRAUD, G., CAZAL, P., IZARN, P. et OLIVIER, G.
Etude statistique de 50 cas de leucémie
lymphoïde.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris
Semaine 14, 10, 1960
41. GOUDEMAND, M., DELMAS-MARSALET, Y., LEDUC, M.
et SAUTIERE-HABAY, D.
La forme pancytopénique chronique des
leucémies lymphocytaires chroniques.
Intérêt de la splénectomie.
Lille. Med. 12, 880, 1967.
42. GRACIANSKY, P. de et PARAF, A.
Les Hematodermies
Un vol (Masson, Paris, 1949
43. GREEN, R.A., and DIXON, H.
Expectancy for life in chronic
lymphocytic leukemia
Blood, 25, 23, 1965.

44. HANT, EZDINLI, E.Z., SOKAL, J.F.
Complete remission in chronic lymphocytic leukemia and lymphosarcoma
Cancer, 20, 243, 1967.
45. HYMAN, G.A.
Increased incidence of neoplasia in association with chronic lymphocytic leukemia
Scand. J. Haemat. 6, 99, 1969.
46. HOMBERG, J.C., CARTRON, J., ROPARS, C., CAVAROC, M. et SALMON, C.H.
Anomalies immunologiques observées au cours de la leucémie lymphoïde chronique hyperlymphocytaire.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 474, 1971.
47. HOMBERG, J.C., CLAUVEL, J.P. et NAJMAN, A.
Auto-immunisation antiérythrocytaire au cours des maladies lymphoïdes de la moëlle.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 484, 1971.
48. HOMBERG, J.C., KRULIK, M., HABIBI, B. et DEBRAY, J.
Une agglutinine froide anti-Sp₁, au cours d'une leucémie lymphoïde chronique compliquée de cirrhose hépatique.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 489, 1971.
49. JOHNSON, R.E., KAGAN, A.R., GRANICK, H.R. and FASS., L.
Irradiation corporelle totale à forte dose fractionnée.
Cancer, 20, 1382, 1967.
50. KNISLEY, R.E., SETTIPANE, G.A. and ALBALA, M.M.
Unusual reaction to chlorambucil in a patient with chronic lymphocytic leukemia
Arch. Derm., 104 (77) 1971.

51. LISSIA, G., CONFORTINI, G., e ROLANDI, E.
Leucemia lymfatica chronica a carattere
eritrodermico.
Minerva. Derm. 43, 852, 1968.
52. LEGRAND, F.
Contribution à l'étude de la forme purement
médullaire de la leucémie lymphoïde chronique
Thèse (Med), Paris, 1958.
53. MATHE, G., SCHARZENBERG, L. et AMIEL, J.L.
Approches immunologiques du traitement
des leucémies. Premiers résultats chez
l'homme.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 7, 721, 1967
54. MONGIN, M. et MOUTAFFIAN, J.J.
Zona disséminé et leucémie lymphoïde chronique
(à propos de deux cas).
PP. 209, 213.
55. MORSIANI, M. and ZAVAGLI, G.
Rilievi Sulle leucemia nell'anziano
Minerva Med. 60, 3637, 1969
56. NAJEAN, M.
Traitement des leucémies par les radio-isotopes
J. Radiol. Electrol. 48, 387, 1967.
57. NORCROSS, J.W.
Chronic lymphocytic leukemia in the
older patient.
Geriatrics, 23, 153, 1968.
58. OLMER, T., MONGIN, M., MURATORE, R.
Les formes "infracliniques" à localisation
médullaire pure des leucoses lymphoïdes
chroniques.
Presse Med, 47, 2051, 1961.
59. PERLANT, R.
Les leucémies lymphoïdes chroniques
à forme médullaire pure.
Thèse (Med.) 1954.

60. PIROFSKY.

Autoimmunization and the autoimmune hemolytic anemia.

M.D. 1969

61. PUECH, A., IZARN, P. OLIVIER, G. et EMBERGER, J.M.

Leucémie lymphoblastique, mode de terminaison d'une leucémie lymphoïde chronique.

J. Med. Montpellier, 2, 508, 1967.

62. RAIN, J.D., DELOBEL, J., CLAUVEL, J.P., BINET, J.L. et JEAN BERNARD.

Formes médullaires pures des leucémies lymphoïdes chroniques ou hyperlymphocytose chronique.

Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 438, 1971.

63. RAIN, J.D., FLANDRIN, J., BINET, J.L. et JEAN BERNARD.

Formes ganglionnaires tumorales des leucémies lymphoïdes chroniques.

Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 447, 1971.

64. RAYBAUD, GIRAUD, et AUDIER.

La lymphohistiocytose familiale : à propos du troisième cas observé dans une même fratrie.

PP. 1041 - 1044.

65. RENDU, G.

La lymphose.

Thèse, (Med) 1954.

66. REVOL, L. COEUR, P., LAHNECHE, B., VEROT, R.

La lymphographie radioactive dans la leucémie lymphoïde chronique.

Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 457, 1971.

67. REVOL, L.

Les leucémies lymphoïdes.

Rev. Prat. XIV, 1693, 1968.

68. REVOL, L., GUYON, J.M., FIERE, D.,

La splénectomie dans la leucémie lymphoïde Chronique à forme de lymphose splénomégalyque aleucémique.

Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 502, 1971.

69. SILVER, R.T.
The treatment of chronic lymphocytic leukemia
Sem. Hematol., 6, 344, 1969.
70. STAVRAKY, K.M., WATSON, T.A., WHITE, D.F. and MILES, E.M.
Chronic lymphocytic leukemia and subsequent cancer
in the same patient.
Cancer, 26, 410, 1970.
71. STORB, R., EPSTEIN, R.B., BOCKNER, C.R. and THOMAS, E.D.
Treatment of chronic lymphocytic leukemia by
extra corporeal irradiation.
Blood, 31, 490, 1968.
72. TANNOUS,
Contribution à l'étude du traitement spécifique
des leucémies aiguës.
Thèse, Alger, 1972.
73. TIBOLI, P.
A propos des leucémies lymphoïdes et de certaines
hépatosplénomégalias chroniques observées chez
l'africain.
Thèse (Med), Paris, 1956.
74. TURCK, J.L.
Clinical Hematology, 1968
H. Kimpton ed London.
75. TRAILL, N.A.
The inheritance of Leukemia and Cancer.
Acta Haematol. 39, 174, 1968.
76. VIALA, J.J. et DECHAVANNE.
Exploration isotopique de l'érythropoïèse dans
la leucémie lymphoïde chronique.
Nlle. Rev. Fr. Hemat. 11, 408, 1971.
77. WASI, P. and BLOCK, M.
The mechanism of the development of anemia
in untreated chronic lymphatic leukemia .
Blood 17, 597, 1961.

78. WINTROBE, M.M.

Clinical Hematology.

6th ed, un vol. (Lea and Febiger, 1967).

79. ZACHARSKI, L.R. and LINMAN, J.W.

Chronic lymphocytic leukemia versus chronic
lymphosarcoma cell leukemia. Analysis of 496 cases.
Amer. J. Med. 47, 75, 1969.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
- INTRODUCTION	
- HISTORIQUE	1
- PREMIERE PARTIE : la leucémie lymphoïde chronique	3
- EVOLUTION	13
- TRAITEMENT	29
- DEUXIEME PARTIE : la LLC en Algérie.....	35
- TROISIEME PARTIE : Discussion	71
- CONCLUSIONS.....	80
- BIBLIOGRAPHIE	81

